

Е.В. Науменко

Н.К. Пюпова

СЕРОТОНИН
И
МЕЛАТОНИН
в регуляции
эндокринной
системы



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

А
С
И

С



И
С
Н

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ

1089
Томский
досуд

Е. В. Науменко, Н. К. Попова

СЕРОТОНИН И МЕЛАТОНИН

в регуляции эндокринной системы

Ответственный редактор
действительный член АМН СССР
профессор В. Г. Баранов



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
Новосибирск-1975

Монография посвящена одной из актуальных проблем современной эндокринологии — регуляции биологически активными веществами — серотонином и его производным гормоном эпифиза мелатонином — желез внутренней секреции. В книге отражены данные о локализации и обмене серотонина и мелатонина. Рассматриваются доказательства медиаторной или модуляторной роли серотонина в головном мозге и излагаются способы экспериментального изменения содержания серотонина в тканях и воздействия на серотониновые рецепторы. Приводятся данные литературы и собственных исследований авторов о путях влияния серотонина и мелатонина на гипофизарно-надпочечниковый комплекс. Анализируются и обобщаются сведения, касающиеся роли серотонина и мелатонина в регуляции гипофизарно-половой системы, щитовидной и поджелудочной желез, а также их влияния на адено- и нейрогипофиз.

Книга рассчитана на биологов, физиологов и эндокринологов.

SEROTONIN AND MELATONIN IN THE REGULATION OF ENDOCRINES

E. V. Naumenko and N. K. Porova

The subject matter of this book deals with the recent facts and concepts relating to the role of serotonin and melatonin in the control of endocrines. Data about localization and turnover of serotonin and melatonin and their relationships are given. Providing an up-to-date summary of the world literature and a report on new experimental results, this book critically examines the participation of serotonin and melatonin in the control of the pituitary-adrenocortical and pituitary-gonadal system, the role of these biogenic amines in the regulation of thyroid gland and pancreas as well as their influences on adeno- and neurohypophysis.

The book is chiefly resigned for biologists, physiologists and endocrinologists.

ОГЛАВЛЕНИЕ

От авторов	3
Глава I. Серотонин. Некоторые общие представления о его локализации и обмене. Экспериментальные способы воздействия на серотониновые рецепторы	
Локализация серотонина в центральной нервной системе	4
Синтез, депонирование и разрушение серотонина	5
Серотонин в роли медиатора или модулятора в центральной нервной системе	8
Наиболее распространенные способы экспериментального изменения содержания серотонина в тканях и воздействия на серотониновые рецепторы	10
Глава II. Мелатонин. Локализация, обмен и связь с серотонином	32
Эпифиз млекопитающих и его особенности	32
Мелатонин. Обмен и его регуляция	34
Серотонин эпифиза. Локализация, обмен и его регуляция	38
Суточный ритм содержания серотонина и мелатонина в эпифизе	43
Пути влияния света на серотонин и мелатонин эпифиза	48
Глава III. Система гипоталамус — гипофиз — половые железы	51
А. Серотонин	52
Влияние веществ, меняющих обмен и тканевой уровень серотонина	—
Действие серотонина на гипофизарно-половую систему	57
Влияние серотонина на «становление пола» и половое созревание	61
Серотонин и половое поведение	65
Данные о возможных путях действия серотонина на гипоталамо-гипофизарно-половую систему	69
Б. Мелатонин	78
Влияние на половые железы изменения суточного фотопериодизма, удаления эпифиза или введения его экстрактов	—
Действие мелатонина	83
Возможные пути влияния мелатонина на функцию гипоталамо-гипофизарно-половой системы	88
Глава IV. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система	93
А. Серотонин	—
Действие серотонина и веществ, меняющих его тканевой уровень, на систему гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников	—
Серотониновые рецепторы мозга, связанные с гипофизарно-надпочечниковой системой	97
Действие серотонина на гипофизотрофную зону гипоталамуса	106
Серотонин и стресс	112
Суточный ритм кортикостероидов и серотонина	120
Б. Мелатонин	123

Глава V. Роль серотонина и мелатонина в регуляции функций щитовидной железы	128
Данные о связи обмена серотонина и активности железы	—
Влияние экстратиреоидного серотонина на функции щитовидной железы	129
Роль серотонина щитовидной железы	135
Действие серотонина головного мозга	142
Мелатонин и щитовидная железа	145
Глава VI. Серотонин и эндокринная функция поджелудочной железы	148
Серотонин и углеводный обмен	—
Распределение серотонина в поджелудочной железе	152
Роль серотонина в секреции инсулина	156
Глава VII. Влияние серотонина и мелатонина на гормон роста, межуточную долю гипофиза и гипоталамо-нейрогипофизарную систему	163
Влияние пидолов на гормон роста	—
Влияние на меланоцитостимулирующий гормон	168
Гипоталамо-нейрогипофизарная система	171
Заключение	174
Литература	182

Евген
Нина

СЕРС
В Р

Ответ
Васи

Редак
Худон
Худон
Техни
Корре

Сдано в наб
ста 1975 г. М
№ 2. 13,75 пе

Издательств
сибирск, 99
4-я типогра
77, Стан

1084

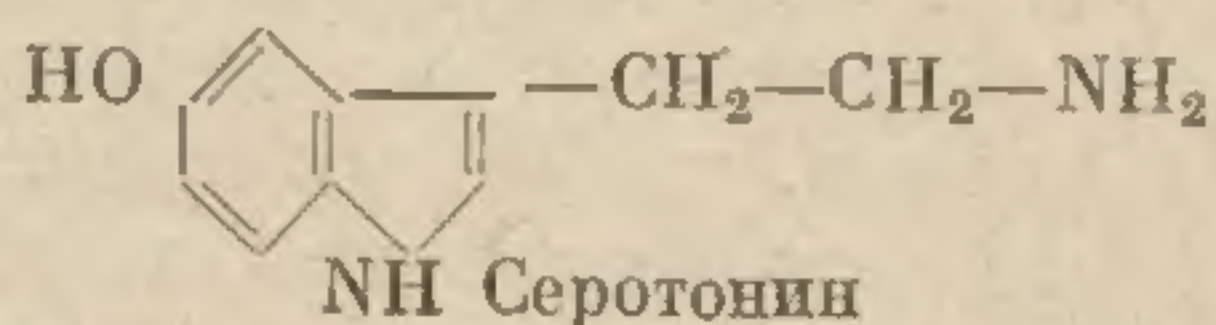
Прошло уже четверть века после открытия серотонина и 15 лет с момента когда было установлено, что из серотонина в эпифизе образуется гормон мелатонин. Интерес к этим веществам и их роли в регуляции желез внутренней секреции огромен, об этом, в частности, свидетельствует непрерывный поток исследований, посвященных физиологическим эффектам серотонина и мелатонина. Тем не менее проблема действия этих биологически высокоактивных веществ на различные железы внутренней секреции еще далека от своего разрешения. Более того, огромное количество работ, разбросанных по многочисленным периодическим изданиям, теперь уже значительно осложняет попытки разобраться в ней. Накопилось такое количество данных, часто противоречивых, что без их суммирования и анализа становится бессмысленным дальнейшее накопление фактов.

Многолетний интерес к физиологической роли биогенных аминов и, в частности, серотонина побудил нас попытаться собрать и проанализировать имеющиеся в литературе данные о роли серотонина и мелатонина в деятельности эндокринных желез. Учитывая то, что для эндокринологов известную трудность представляет широко используемый при изучении роли серотонина фармакологический анализ, мы включили в книгу разделы, посвященные описанию локализации, природы, обмена серотонина и мелатонина и наиболее распространенных из применяемых в настоящее время способов фармакологического и нейрофизиологического воздействия на серотониновые тканевые депо и на серотониновые рецепторы. Для того, чтобы более четко представить роль серотонина, нам пришлось как бы вычленив этот биогенный амин из тех его сложных взаимоотношений, прежде всего с катехоламинами и ацетилхолином, которые существуют в организме. Конечно, это упрощает картину, но такой подход является неизбежным, для того, чтобы прежде всего ответить на вопрос, действует ли серотонин на ту или иную эндокринную железу. Анализ имеющихся данных об участии серотонина и мелатонина в функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и половой систем, в регуляции щитовидной и поджелудочной желез показывает, что уже сейчас можно говорить об имеющихся различиях в путях, которыми серотонин действует на эти системы. Естественно, потребуется еще немало усилий, прежде чем будет составлена четкая и полная картина участия серотонина и мелатонина в регуляции различных эндокринных желез, но мы надеемся, что наша работа поможет тем, кто интересуется этой проблемой, в их дальнейших исследованиях.

Глава I

СЕРОТОНИН. НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЕГО ЛОКАЛИЗАЦИИ И ОБМЕНЕ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СПОСОБЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СЕРОТОНИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Серотонин (5-окситриптамиин, 5-НТ) был открыт при поисках сосудосуживающего вещества, содержащегося в крови (Rapport, Green, 1948). Довольно быстро он был идентифицирован с ранее обнаруженным Эрспаймером (Erspamer, 1940) в кишечнике энтерамином и было расшифровано его химическое строение, оказавшееся весьма простым:



Однако эта простота химической структуры серотонина находится в резчайшем несоответствии с поразительной сложностью его физиологических эффектов, многоликостью этого соединения. Поэтому прошедшая после открытия этого биогенного амина четверть века стала временем кропотливого накопления фактов, часто весьма противоречивых, временем медленного продвижения шаг за шагом к пониманию роли серотонина в организме.

На протяжении длительного времени не давали угаснуть интересу к серотонину в определенной степени два фактора: чрезвычайно широкое распространение серотонина в природе и его высокая концентрация в ряде отделов головного мозга.

Серотонин был найден в организме самых разнообразных представителей животного мира и даже в некоторых растениях. Его обнаружили у всех позвоночных, у ряда моллюсков, в яде многих насекомых (Welsh, 1957, 1968; Collier, 1958; Maupin, 1960).

В организме млекопитающих серотонин найден во многих тканях. Распределен он в них очень неравномерно, и на первом месте по его содержанию стоит желудочно-кишечный тракт (Erspamer, 1953). У млекопитающих около 90% серотонина (у взрослого человека это составляет около 10 мг) содержится в кишечнике, причем почти исключительно в энтерохромаффинных клетках (Douglas, 1966). Спинномозговая жидкость практически лишена серотонина, так же как и плазма крови. Но в то же время его очень много в тромбоцитах, играющих, по-видимому, существенную роль в транспорте этого амина. Много серотонина в тучных клетках кожи, довольно значи-

тельное количество обнаружено в селезенке, печени, почках, легких (Lévy, 1957; Benditt, 1958; Lewis, 1958; Stacey, 1958; Maupin, 1960). Серотонин содержится и в различных эндокринных железах, но на этом мы подробнее остановимся в соответствующих разделах. Найден серотонин и в центральной нервной системе всех классов позвоночных — от рыб до млекопитающих.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ СЕРОТОНИНА В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

20 лет тому назад было впервые показано, что серотонин содержится в головном мозге, причем в неодинаковой концентрации в разных его отделах (Amin, Crawford, Gaddum, 1954). Было отмечено, что сравнительно много серотонина в гипоталамусе и в среднем мозге, меньше в таламусе, гиппокампе, совсем не был найден серотонин в мозолистом теле и в мозжечке. Содержание его в различных областях коры колебалось, хотя во всех изученных пробах было сравнительно невысоким. Сходные данные были получены и в многочисленных последующих определениях, при этом характерно, что распределение серотонина по отделам мозга оказалось относительно однотипным у всех классов позвоночных (Welsh, 1968).

Значительные количества серотонина были найдены и в спинном мозге (Amin, Crawford, Gaddum, 1954). В наиболее высокой концентрации серотонин содержится в сером веществе, где его количество почти в 4 раза больше, чем в белом. Характерно увеличение содержания серотонина по направлению от шейных к копчиковым позвонкам (Anderson, Holgerson, 1966). В основном в спинном мозге, по-видимому, содержатся серотонинэргические волокна нисходящего типа (Clineschmidt и др., 1971).

Полученная за последние десять лет информация, основанная на сочетании гистохимического флюоресцентного метода с фармакологическим анализом и с повреждением отдельных ядерных образований, на электронно-микроскопических исследованиях, методе ультрацентрифугирования и микроэлектрофоретических введениях серотонина в мозг дает достаточно веские основания говорить о серотонинсодержащих и специфически реагирующих на серотонин нейронах и обсуждать серотонин как один из наиболее вероятных медиаторов или модуляторов в центральной нервной системе.

Прежде всего было показано наличие серотонинсодержащих нейронов. Ими оказались небольшие или средних размеров овальные или круглые клетки, слабо флюоресцирующие желтым светом (Fuxe и др., 1965; Dahlström, Fuxe, 1965a). Характерно, что серотониновые нейроны гораздо более однотипны, чем катехоламиновые, и локализуются они почти исключительно в нижней части ствола мозга в области ядер шва (raphe nuclei). Эта группа ядер тянется на всем протяжении продолговатого и среднего мозга и относится к филогенетически старым частям мозга, которые относительно мало дифференцировались в результате эволюционного развития позвоночных. Инте-

ресно, что еще в то время, когда не было известно о серотониновой природе этих ядер, Табер с соавторами (Taber и др., 1960) предположили, что они должны осуществлять относительно простые, но фундаментально важные задачи в работе мозга.

Многочисленные содержащие серотонин клетки были найдены во всех частях комплекса этих ядер, за исключением двух из них, наиболее рострально расположенных (Dahlström, Fuxe, 1965a). Больше всего содержащих серотонин нервных клеток оказалось в среднем мозге.

Серотониновые нейроны этой системы были разделены по локализации и размерам на 9 групп (Dahlström, Fuxe, 1965a). Но по тому, в каком направлении и к каким отделам мозга отходят от этих клеток аксоны, их можно разделить на две основные большие группы. К одной из них относится большинство серотониновых клеток каудальной вентромедиальной части продолговатого мозга. Эти клетки посылают аксоны в спинной мозг, где они оканчиваются в вентральных рогах, особенно в пояснично-крестцовой области, или в симпатических латеральных столбах (Dahlström, Fuxe, 1965b). Ко второй группе относятся серотониновые нейроны, дающие начало восходящей нейронной системе, которая проходит в основном через латеральный гипоталамус, проецируясь на гипоталамические и лимбические структуры (Fuxe и др., 1965; Hillarp и др., 1966a, б). Их клеточные тела локализованы в среднем мозге в области *nucleus raphe dorsalis*, в вентральной части ретикулярной формации и вокруг медиального лемниска в задней части среднего мозга. Значительная часть аксонов этих нервных клеток направляется в область латерального гипоталамуса и становится составной частью медиального пучка переднего мозга (рис. 1.)

Этот факт чрезвычайно интересен, так как медиальный пучок переднего мозга является основным ассоциативным пучком, связывающим гипоталамус, основание концевой мозга и средний мозг (Nauta, 1958). Часть серотониновых волокон отходит к медиальному гипоталамусу, часть идет к лимбическим структурам в виде мезенцефало-гипоталамической и мезенцефало-лимбической систем серотониновых нейронов (Anden и др., 1965).

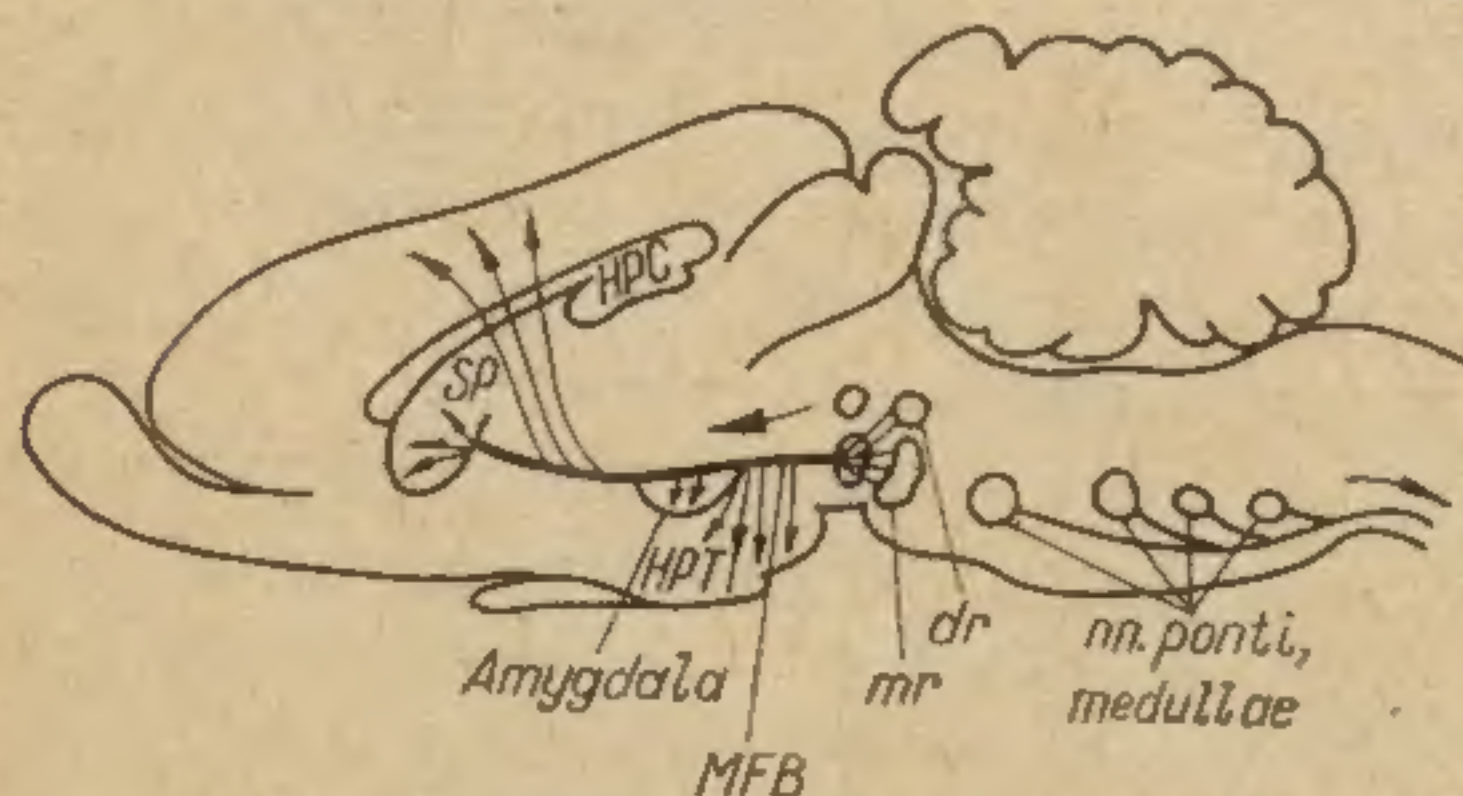


Рис. 1. Схема распределения серотонинсодержащих нейронов в головном мозге крысы.

mr — n. medianus raphe; dr — n. dorsalis raphe; MFB — медиальный пучок переднего мозга; HPT — гипоталамус; SP — перегородка; HPC — гиппокамп.

Как только было установлено наличие серотониновых нейронов, возник вопрос — содержится ли серотонин в аксонах и особенно в области синаптических нервных окончаний. Важность его можно понять, обратившись к основному принципу медиации: вещество, участвующее в синаптической передаче нервных импульсов, обязательно должно содержаться в области синап-

тических окончаний — месте, где осуществляется химическая передача импульса с аксона на воспринимающий рецептор. В отношении серотонина этот вопрос можно сейчас считать решенным полностью.

Было показано существование многочисленных областей в головном мозге, где обнаруживаются нервные волокна с «варикозными» расширениями по всей их длине, в том числе и в области нервных окончаний. Расширения флюоресцировали характерным для серотонина типом флюоресценции, причем флюоресценция значительно усиливалась после блокирования разрушения серотонина ингибиторами моноаминоксидазы (Fuxe и др., 1967). Накопление серотонина в синаптических пузырьках было подтверждено субфракционным центрифугированием мозга (Takatsuka и др., 1971), методом световой ауторадиографии (Aghajanian и др., 1966) и электронно-микроскопической ауторадиографии (Aghajanian, Bloom, 1967). Доминирующими областями интенсивной ауторадиографической активности оказались аксоны и нервные окончания.

Хотелось бы отметить, что, по-видимому, приходится несколько пересмотреть представления, традиционно вкладываемые в термин «нервные окончания». Терминальная часть аксона представляет собой ряд варикозных расширений, которые выглядят как нитка бус. С функциональной точки зрения нет «нервных окончаний», так как аксон освобождает медиатор по всей длине его терминальной части, влияя не на одну, а на значительное число эффекторных клеток, которые находятся в этой области (Ehinger, 1970).

Важным для понимания роли серотонина в центральной регуляции желез внутренней секреции является его высокое содержание в области срединного возвышения гипоталамуса, причем, как было показано посредством центрифугирования в градиенте плотности сахарозы, именно в области нервных окончаний (Clementi и др., 1970). Недавно были получены электронно-микроскопические доказательства существования серотонинэргических нервных окончаний в наружной зоне срединного возвышения у крыс (Baumgarten, Lachenmayer, 1974).

Особый интерес представляет вопрос о локализации серотонина в гипофизе. Там серотонин был обнаружен у целого ряда млекопитающих с помощью методики флюоресцентной микроскопии (Dahlström, Fuxe, 1966; Björklund и др., 1967; Falck, Owman, 1968), хотя его локализация по отношению к определенным типам клеток гипофиза пока еще не установлена (Huuprä, Wurtman, 1973).

Следует отметить, что содержание серотонина в гипофизе относительно невелико (Björklund и др., 1967). Усовершенствование метода флюоресцентной микроскопии и его применение вместе с микрофлюориметрией (Björklund, Falck, 1969; Björklund и др., 1972) позволило установить, что в гипофизе кроме серотонина содержится в более значительном количестве триптамин или родственный ему β -(3-индолил) этиламин, флюоресцирующие таким же, как и серотонин, желтым цветом. Естественно, что в более ранних работах вся эта флюоресценция относилась на счет серотонина. Тем не

менее, хотя серотонина в гипофизах млекопитающих мало, там имеются ферменты, участвующие в его обмене. В гипофизе обнаружена моноаминоксидаза (Matsui, Kobayashi, 1965), а также декарбоксилаза ароматических аминокислот (Dahlström, Fuxe, 1966).

СИНТЕЗ, ДЕИОНИРОВАНИЕ И РАЗРУШЕНИЕ СЕРОТОНИНА

Основой для серотонина является широко распространенная в природе аминокислота триптофан. Синтез серотонина происходит в два этапа, каждый из которых катализируется определенной ферментной системой (Udenfriend и др., 1957а, б; Bogdanski и др., 1958 а, б; Udenfriend, 1958) (рис. 2). При этом гидроксилирование триптофана в 5-окситриптофан является этапом, ограничивающим скорость синтеза серотонина (Lovenberg и др., 1967; Diaz и др., 1968). Триптофандекарбоксилаза, превращающая 5-окситриптофан в серотонин, катализирует также декарбоксилирование и других аминокислот: 3,4 - диоксифенилаланина, фенилаланина, тирозина, триптофана, гистидина (Bertler, Rosengren, 1959; Schümann, 1960; Kuntzman и др., 1961). Триптофандекарбоксилаза, таким образом, фактически не является самостоятельным ферментом, а представляет собой один из видов активности фермента, декарбоксилазы *l*-ароматических аминокислот, причем весьма существенно, что она, по-видимому, идентична ДОФА-декарбоксилазе, превращающей ДОФА в дофамин (Rosengren, 1960б; Christenson и др., 1972).

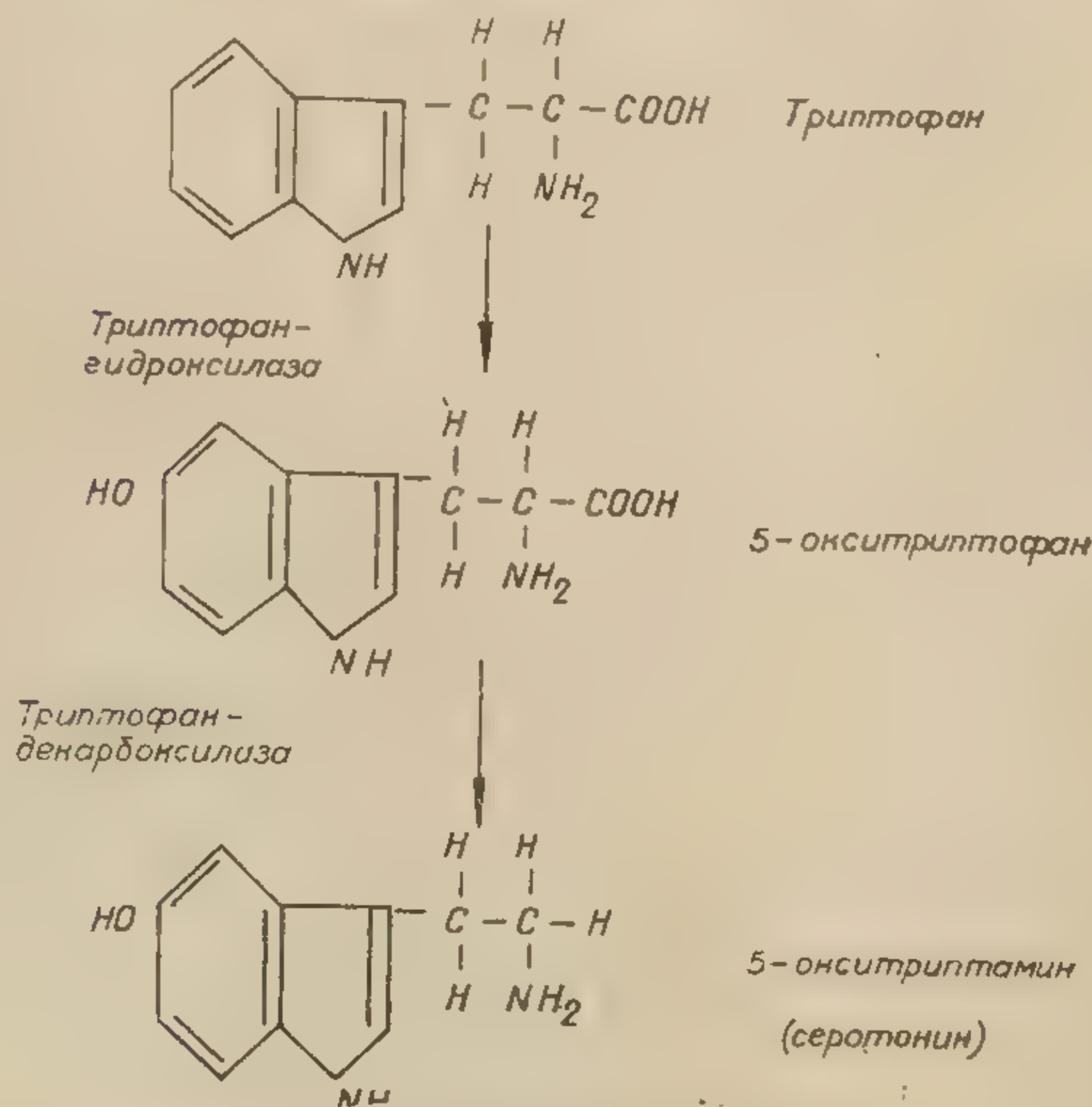


Рис. 2. Синтез серотонина.

Серотонину присуща очень своеобразная особенность, свойственная также и катехоламинам — способность накапливаться в определенных клетках центральной нервной системы, нередко в высокой концентрации. Полагают, что биогенные амины образуются и накапливаются в виде депо, отделенные от рецепторной поверхности липидной мембраной и недостижимые для разрушающего их фермента моноаминоксидазы (Costa и др., 1961). Депо эти неоднородны, в них серотонин присутствует в двух фракциях. Одна из них большая — связанный в гранулах серотонин, находящийся в динамическом равновесии с меньшей второй фракцией, представленной мобильным, «свободным» серотонином (Brodie и др., 1966). Можно полагать, что именно из этой второй фракции серотонин освобождается под влиянием нервного импульса, действующего на проницаемость мембраны. В ткани мозга преобладает связанный серотонин. Судя по данным, полученным при высокоскоростном центрифугировании, приблизительно $\frac{3}{4}$ всего серотонина мозга находится в связанном состоянии и около $\frac{1}{4}$ — в свободном (Michaelson, Whittaker, 1963; Но и др., 1972). Физиологический эффект серотонина проявляет, по-видимому, после освобождения из депо и до того, как он будет разрушен.

В последнее время появляются более сложные модели синтеза и депонирования серотонина. Так, Шилдс и Экклстон (Shields, Eccleston, 1972) полагают, что существует два рода депо серотонина, причем синтез проходит и в том и в другом. Но в большем из них синтез серотонина относительно не зависит от общего уровня этого биогенного амина, в нем серотонин накапливается после угнетения моноаминоксидазы. В то же время второй, малый пул существует для освобождения серотонина при первом импульсе. В нем синтез серотонина зависит от уровня этого амина и контролируется, таким образом, активностью серотониновых нейронов. Депо первого типа может быть представлено пузырьками по ходу аксонов, а второго — мембраносвязанным серотонином.

Основным путем разрушения серотонина является ферментативное окисление с участием моноаминоксидазы. Моноаминоксидаза разрушает серотонин до 5-оксинидоацетальдегида, который затем окисляется до 5-оксинидолуксусной кислоты — конечного продукта обмена серотонина, выводящегося, главным образом, почками (Titus, Udenfriend, 1954; Weissbach и др., 1957; Udenfriend, 1958).

Моноаминоксидаза, осуществляющая окислительное дезаминирование серотонина, является ферментом с выраженной биологической универсальностью. Она не специфична для серотонина, так как действует и на другие моноамины — норадrenalин, адреналин, дофамин, триптамин, тирамин и другие (Blaschko и др., 1937; Zeller, 1959; Rosengren, 1960a; Eble, 1965). Связано это с тем, что моноаминоксидаза, по-видимому, представляет собой не один фермент, а целую систему структурно связанных митохондриальных изоферментов (Hope, Smith, 1960; Горкин, 1964; Gorkin, 1969; Jean-Hung и др., 1971).

Основываясь на различной чувствительности к ингибитору моноаминоксидазы клоркилину, Джонстон (Johnston, 1968) предпо-

жипл существование двух типов моноаминоксидазы — А и В. Специфическим субстратом для типа А являются серотонин и норадреналин. Тип В дезаминирует бензиламин и фенилэтиламин.

Локализуется моноаминоксидаза в основном в митохондриях, причем больше всего ее в субфракциях, содержащих свободные митохондрии, и в митохондриях из первичных окончаний (Rodriguez и др., 1962). Этот фермент сопутствует биогенным аминам и широко распространен у позвоночных и беспозвоночных животных и в растительном мире (Davison, 1958). У млекопитающих моноаминоксидаза содержится в значительных количествах в печени, почках, слизистой желудочно-кишечного тракта, довольно много ее в мозге. Характерно, что различные отделы мозга очень отличаются по содержанию моноаминоксидазы. Как было показано (Bogdanski, Udenfriend, 1956), наиболее высока активность этого фермента в гипоталамусе. Описывая регионарное распределение серотонина, мы упоминали о том, что высокие его концентрации также отмечены в гипоталамической области. Сходно с серотонином и регионарное распределение конечного продукта его окисления — 5-оксиндолуксусной кислоты.

Наряду с окислительным дезаминированием существуют и другие пути разложения серотонина.

Небольшая часть извне введенного кроликам и крысам серотонина обменивается *N*-ацетилированием (Melsaak, Page, 1959). Кроме того, было установлено, что серотонин частично инактивируется, связываясь гидроксильной группой с серной или глюкуроновой кислотами (Weissbach и др., 1961; Davis и др., 1965; Hidaka и др., 1969). Значение этих путей инактивации серотонина в нормальных условиях, по-видимому, относительно невелико. Изучавший эпизматическое сульфатирование Хидака (Hidaka и др., 1969) полагает, что этот путь катаболизма серотонина провоцируется в ситуациях, когда по той или иной причине концентрация серотонина резко возрастает. По-видимому, в сходных условиях включается и другой механизм связывания серотонина — его связывание с глюкуроновой кислотой. *O*-глюкуронид был обнаружен (Weissbach и др., 1961) и, следовательно, было показано наличие этого пути обмена у мышей, крыс и больных злокачественными опухолями. Однако наибольший удельный вес занимала 5-оксиндолуксусная кислота — основной продукт окислительного дезаминирования серотонина, другие метаболиты составляли менее 10% общей экскреции 5-оксиндолов.

Существуют и другие пути обмена серотонина, но они характерны лишь для определенных органов. Большим своеобразием обладает обмен серотонина в эпифизе, что будет рассмотрено во II главе.

СЕРОТОНИН В РОЛИ МЕДИАТОРА ИЛИ МОДУЛЯТОРА В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Уже первые данные о локализации серотонина в головном мозге, о способности веществ, влияющих на уровень серотонина, менять поведение, эмоциональное состояние и физиологические характе-

рпстики животных привлекли внимание к этому амину как веществу с выраженными и важными функциями в центральной нервной системе. К настоящему времени накопились достаточно веские доводы в пользу того, что серотонин может играть в мозге роль передатчика нервных импульсов. Однако проблема доказательств медиаторной роли того или иного биологически активного вещества в центральной нервной системе и, особенно, в головном мозге, чрезвычайно сложна. Очень трудно исключить другую возможность — серотонин играет роль не медиатора, а модулятора. Модуляторами называются вещества, которые, не будучи непосредственными передатчиками нервных импульсов, влияют на возбуждение нервных клеток и представляют собой нормальное звено регуляторных механизмов, управляющих активностью нервной системы (Florey, 1967). Теоретически можно представить массу возможностей для таких влияний модулятора: количество пресинаптически выделяемого медиатора, время, в течение которого происходит выделение медиатора, необходимого для реакции с субсинаптическим рецептором, порог возбудимости постсинаптической клетки, степень изменения проницаемости мембран и так далее. По сути дела, прямое доказательство медиаторной роли должно быть одно — под влиянием нервного импульса в синаптических окончаниях определенного типа клеток должно выделяться интересующее нас вещество и именно оно должно вызывать изменения электрической активности у иннервируемых этими окончаниями клеток. Но в головном мозге с его миллиардами клеток, каждая из которых прямо или косвенно связана бесчисленными связями с другими, получить такие доказательства современными методами пока очень трудно, поэтому приходится полагаться на косвенные данные.

На основании аналогии с передачей нервных импульсов в периферической нервной системе были выработаны критерии, которым должно отвечать вещество, «претендующее» на роль медиатора (Bloom, Giarman, 1968). Критерии эти стали той меркой, которой оценивают каждый «претендент», хотя различные исследователи обычно несколько меняют их, добавляя или убавляя часть из таких показателей. Принципиально важными, по-видимому, нужно считать лишь несколько из них, а именно условия, несоответствие которым категорически исключает для данного вещества возможность играть роль медиатора. Этих условий несколько.

1. Вещество должно содержаться интранейронно, причем оно обязательно должно быть в относительно большой концентрации в окончаниях аксонов.

В настоящее время уже достаточно хорошо установлено, что в головном мозге имеются нервные клетки, в которых содержится серотонин, причем высокие его концентрации обнаружены именно в области синаптических нервных окончаний. Мы уже останавливались на этих данных выше.

2. Вещество должно синтезироваться внутринейронно, и здесь же «поблизости» должна существовать система его инактивации.

Усиление характерной для серотонина флуоресценции в соответствующих нервных клетках после введения его предшественника

5-окситриптофана, по-видимому, свидетельствует о том, что триптофандекарбоксилаза локализуется внутри нервных клеток. Об этом же говорит и понижение активности этого фермента в переднем мозге после пересечения медиального пучка переднего мозга (Heller и др., 1965). Понижение активности фермента, катализирующего синтез серотонина, происходит не сразу после перерезки и по времени хорошо коррелируется с происходящей вследствие пересечения дегенерацией серотониновых волокон. Эти данные можно рассматривать как свидетельство того, что фермент, участвующий в образовании серотонина, локализуется внутринейронно. Изучение субклеточного распределения триптофандекарбоксилазы в мозге крысы также подтверждает такое предположение. После субфракционирования грубой митохондриальной фракции 90% этого фермента было найдено в нервных окончаниях (Rodriguez de Lores, Arnaiz, De Robertis, 1964).

В отношении внутринейронной локализации ферментной системы, разрушающей серотонин, — моноаминоксидазы — имеются многочисленные и убедительные данные, хотя, для ферментной системы, инактивирующей предполагаемый медиатор, нам это условие (локализация внутри нейрона) не представляется обязательным. Дело в том, что, с одной стороны, инактивирующий фермент может локализоваться не внутринейронно, но вблизи синаптической мембраны, разрушая выделяющийся в ответ на нервный импульс медиатор. С другой — после реагирования с рецептором медиатор не обязательно должен разрушаться. Как показывают данные по катехоламинам, большая часть норадреналина — 70—90% (Brown, Gillespie, 1957, цит. по Авакян, 1972), высвобождаемого в ответ на нервный импульс в синаптическую щель, захватывается обратно симпатическими нервными окончаниями.

3. Предполагаемый медиатор должен освобождаться из нервных окончаний нервными импульсами.

Попытки доказать это положение по отношению к нервным клеткам центральной нервной системы встречают большие затруднения. Прежде всего, очень трудно избирательно стимулировать какие-либо нейроны, так как в головном мозге они связаны прямо или косвенно с сотнями тысяч других. Гораздо сложнее и со средой, в которой можно было бы определить выделяющийся медиатор. Определение в крови мало перспективно, так как не только серотонин, но и другие биогенные амины плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Определение же в жидкости желудочков мозга или спинномозговой также затруднительно, так как медиатор, прежде чем попасть в эти жидкости, должен пройти относительно длинный путь через ткани, содержащие ферменты, которые инактивируют этот медиатор.

Тем не менее все-таки удалось показать в опытах на изолированном спинном мозге мыши и лягушки освобождение серотонина в окружающую среду при раздражении нисходящих спинномозговых путей. Это освобождение удавалось зарегистрировать только в тех опытах, где моноаминоксидаза была угнетена введением ее ингибиторов

(Anden и др., 1964). На изолированных кусочках головного мозга было показано, что меченый серотонин, захваченный тканью мозга, может выделяться в окружающую среду. Выделение это вызывают такие воздействия, которые оказывают деполяризующий эффект на нервные клетки: пропускание электрического тока или повышение концентрации калия в окружающей среде. Установившие этот феномен (Chase и др., 1969) полагают, что вызванное деполяризацией освобождение из нервных окончаний серотонина имитирует выделение этого биогенного амина, происходящее в мозге интактных животных в ответ на нервные импульсы.

Майерс и Белезлин (Myers, Beleslin, 1970) на обезьянах выявили в межзачаточном мозге многочисленные локусы, где с помощью двойной перфузионной канюли установлено спонтанное выделение серотонина.

Показано, что электрическая стимуляция области шва среднего мозга у крыс ведет к усилению обмена серотонина в переднем мозге (Gumulka и др., 1969) и к освобождению серотонина из нервных клеток переднего мозга (Sheard, Aghajanian, 1967). Чрезвычайно интересные и по существу почти прямые доказательства выделения серотонина в головном мозге были получены в блестящих опытах Хольман и Фогт (Holman, Vogt, 1970). При низкочастотной стимуляции одного из наиболее ростральных ядер шва — *nucleus linearis intermedius*, было отмечено выделение серотонина в передний рог латерального желудочка колек. В то же время в перегородке и хвостом ядре — структурах, образующих соответственно медиальную и латеральную части нижней стенки переднего рога, регистрировались вызванные потенциалы. Если принять во внимание, что оба эти образования — и перегородка, и хвостатое ядро — содержат большие количества серотонина, то естественно предположить, что освобождение серотонина в боковой желудочек является следствием возбуждения нервных окончаний, идущих от серотониновых нервных клеток ядер шва.

4. Постсинаптический нейрон должен быть высоко чувствителен к действию предполагаемого медиатора.

Существование в головном мозге нейронов, специфически реагирующих на серотонин, было показано в опытах с микроэлектрофоретическим введением этого биогенного амина. Этот метод позволяет подводить микроколичества изучаемых препаратов непосредственно к живым, действующим нейронам, активность которых регистрируется. Первоначально создавалось впечатление, что действие серотонина на нейроны является исключительно угнетающим. Угнетение было отмечено при изучении реакции единичных корковых нейронов (Krnjevic, Phillis, 1963), нейронов латеральных коленчатых тел (Curtis, Davis, 1962), пирамидных клеток гиппокампа (Herz, Nacimiento, 1965). Угнетение активности нейронов миндалевидного комплекса было отмечено и после парэнтерального введения 5-окситриптофана (Eidelberg и др., 1967). Введение предшественника серотонина вело также к длительному угнетению вызванных потенциалов гиппокампа, возникавших при раздражении ипси- и контралатерального гиппокампа (Кролевец, 1972).

Однако далее было показано существование и других типов нейронов, реагирующих на серотонин. Как угнетающиеся, так и возбуждавшиеся серотонином нейроны (49 и 40% соответственно) были обнаружены в стволе мозга (Bradley, Wolstencroft, 1965). Разные по реакции на серотонин нейроны были описаны и в других образованиях головного мозга кошек и крыс (Roberts, Straughan, 1967; Bloom и др., 1972), причем у кошек относительное число клеток коры, отвечавших на серотонин возбуждением, оказалось приблизительно равным числу клеток, угнетавшихся серотонином.

Несомненный интерес вызвало сообщение Блум с соавторами (Bloom и др., 1963), которые обнаружили в гипоталамусе диффузную сеть нейронов, реагирующих на микроэлектрофоретическое введение серотонина. Дальнейшие работы показали, что в гипоталамусе имеются нейроны, по-разному реагирующие на серотонин. Из 21 изученного Оомура (Oomura и др., 1969) нейрона латерального гипоталамуса 3 увеличивали активность в ответ на микроэлектрофоретическое введение серотонина, 9 — уменьшали и 9 — не меняли. Проведенное этими же авторами исследование 21 нейрона вентро-медиального ядра выявило четыре нейрона, усиливавших активность под влиянием серотонина, четыре — уменьшавших, активность остальных 13 нейронов не менялась.

То, что нередко первые клетки реагируют на серотонин понижением электрической активности, не значит, что и физиологический эффект после введения этого биогенного амина должен быть всегда угнетающий. В отношении электрической нейронной активности и порадреналин в большинстве случаев проявляет себя ингибирующим веществом. В попытках понять этот факт предложено несколько объяснений. Например, полагают, что во многих случаях речь идет об угнетении ингибирующих ту или иную функцию нейронов (Salmoiraghi, 1966). Однако нам представляется, что основная трудность в интерпретации этих данных состоит в том, что не вполне ясен сам физиологический смысл регистрируемой электрической активности. Сальмоираги, с чьим именем в значительной степени связано развитие метода, сочетающего микроэлектрофоретическое введение предполагаемых медиаторов с регистрацией нейронной активности, полагает, что вообще ни для одного из этих веществ — ацетилхолина, порадреналина, серотонина — нет и не может быть характерного и типичного ответа, так как во всех случаях на ответ каждой нейронной единицы влияют многочисленные биологические факторы, основным из которых, по-видимому, является тип исследуемого нейрона (Salmoiraghi, Stefanis, 1965).

Специфичность реагирования нейрона на тот или иной медиатор предполагает существование в нейронах высокочувствительных к этому веществу синаптических рецепторов, или, по терминологии, принятой в отечественной литературе (Аличков, Беленький, 1962), хемореактивных структур. Действительно, последние годы отмечены определенными успехами в выявлении природы хемореактивных и, в частности, серотонинреактивных структур (Woolley, Gommi,

1966; Bugg, Thewalt, 1970; Alivisatos и др., 1971; Wesemann и др., 1971).

В объяснении механизмов взаимодействия серотонина с рецептором внимание привлекают выраженные электронодонорные свойства оксинидолов, следствием которых может быть образование комплекса донор — акцептор с биологическим электроноакцептором (Bugg, Thewalt, 1970). В то же время появились данные о том, что компонентом серотониновых рецепторов в головном мозге является синаловая кислота в виде синалогликопротеинов или синалогликоининов (Wesemann и др., 1971).

Проведенное изучение связывания в опытах *in vitro* меченого серотонина (Fischer, De Robertis, 1969) показало, что из различных субклеточных фракций мозга кошек наиболее специфичная активность была отмечена во фракции, содержащей мембраны нервных окончаний гипоталамуса, базальных ганглиев и области серого вещества среднего мозга. Опыты с тонкослойной и колоночной хроматографией дали основание предположить, что серотонин связывается в органе со специальным протеолипидом. Немного позднее Де Робертис (De Robertis, 1971) сообщил, что ему удалось обнаруживать в синапсах головного мозга кошек, электрических органах некоторых рыб и мышечных синапсах гидрофобный протеолипид, обладающий свойствами рецептора и названный рецепторным протеолипидом. Электроно-микроскопически было показано, что он представляет собой стержневидные макромолекулы, которые при действии ацетилхолина группируются в пачки. По данным авторов, рецепторный протеолипид реагирует кроме ацетилхолина на *d*-тубокурарин, М- и II-холинотики, серотонин, гистамин, α - и β -адреноблокаторы. Эта малая специфичность дает основание думать, что протеолипид является лишь частью синаптического рецептора.

Серотонин оказался четвертым по счету химическим соединением, у которого было обнаружено свойство быстро и специфично повышать образование 3',5'-АМФ (Mansour и др., 1960). Поэтому можно полагать, что по крайней мере некоторые его эффекты передаются через «второй передатчик» — циклический аденозинмонофосфат.

Важны для понимания тонких механизмов действия серотонина и сведения о его стимулирующем влиянии на транспорт ионов. Уместно отметить, что способность влиять на ионный транспорт некоторые исследователи относят к неизменным условиям для признания медиаторной роли вещества. И это понятно, так как изменение проницаемости клеточных мембран является обязательным для возникновения потенциала действия. При этом полагают, что решающую роль в поступлении в клетки различных ионов играет активный транспорт. В свою очередь, имеется много доказательств, что в активном транспорте ионов через клеточные мембраны важную роль играют АТФ-азы (Северин, 1970). Поэтому привлекают внимание данные о том, что серотонин в условиях целого организма повышает активность чувствительной к магнью АТФ-азы синапсом, т. е. АТФ-азы, локализуемой в области синапсов нейронов головного мозга (Курский и др., 1970).

НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ СПОСОБЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ СЕРОТОНИНА В ТКАНЯХ И ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СЕРОТОНИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

При изучении роли серотонина в различных физиологических реакциях, в том числе и при изучении его влияния на железы внутренней секреции, обычно используют следующие основные приемы.

1. Изучение влияния удаления данной железы или повышения ее функции на уровень серотонина в головном мозге.

2. Определение локализации серотонина в структурах железы.

3. Изменение тканевого уровня серотонина. Экспериментальная модель с повышенным или пониженным содержанием серотонина в тканях дает довольно широкие возможности для изучения на этом фоне функционального состояния той или иной железы.

4. Непосредственное воздействие на серотонинреактивные структуры самим серотонином или веществами, блокирующими серотониновые рецепторы, и регистрация при этом функционального состояния изучаемой железы.

Первые два способа особых пояснений не требуют, на последних мы остановимся подробнее.

В настоящее время существуют достаточно многообразные и эффективные способы воздействия на тканевой уровень серотонина. По характеру методических подходов все эти способы можно разделить на две группы: а) фармакологические и б) нейрофизиологические — разрушение некоторых образований головного мозга.

Фармакологические методы изменения тканевого уровня серотонина

Содержание серотонина в тканях представляет собой результат взаимовлияния трех основных процессов: 1) синтеза, 2) депонирования, 3) разрушения. Этапы обмена серотонина катализируются ферментными системами, которые и представляют собой *locus minoris resistentiae* — наиболее чувствительное к различным воздействиям звено, хотя ни одно из этих звеньев не является абсолютно специфичным. Это имеет свои отрицательные следствия, но в этом же заключена и положительная сторона. Сущность ее весьма образно изложил Блашко (Blaschko, 1964): «... мы можем сказать, что каждый из замков может быть открыт не только одним, подходящим к нему ключом, но к ним могут быть подобраны и отмычки. Вот этот подбор отмычек и является тем, что делают создатели новых фармакологических препаратов» (с. 2).

Действительно, в результате значительного прогресса нейрофармакологии в последние 15—20 лет в настоящее время имеются фармакологические способы воздействия на образование, разрушение и депонирование серотонина (рис. 3).

Синтез серотонина. Влияя на синтез, можно получить модель как с повышенным, так и с пониженным уровнем эндогенного серо-

ТРИ-734

Рис. 3.
действия

тонина. Ак-
тивно вве-
ника в б

Образ

введения

ви, голов

и сердце

Концентра

2—8 ч в з

Фарм

симальног

полностью

у которых

2 ч (Bogd

наковой

5-окситри

особенно с

к нему, че

В свое

рами (Bog

первых и

ские свойс

шли к закл

как фарма

ет определ

самим серо

заклучают

1. 5-о

ротонина б

тоэнцефали

накопления

первой ст

2. 5-о

в серотони

2 Е. В. Шаум

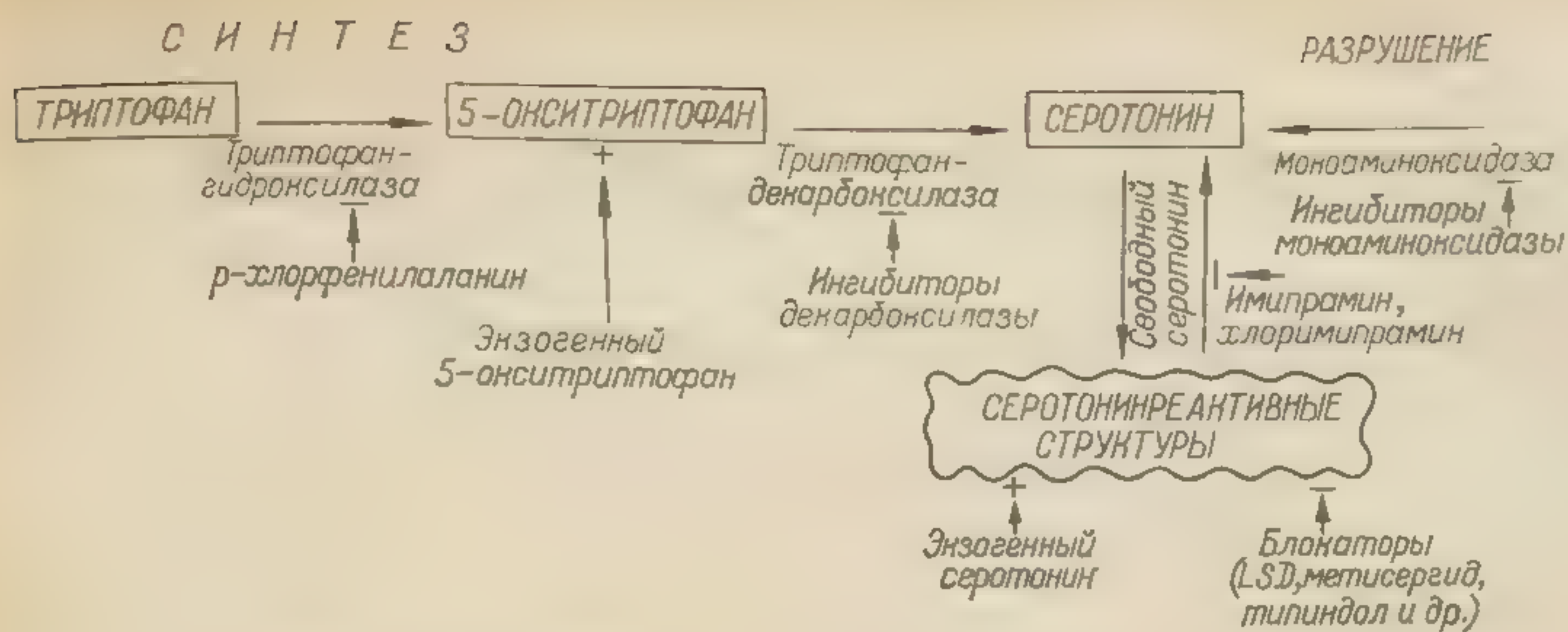


Рис. 3. Фармакологические способы влияния на обмен серотонина и действия на серотонинреактивные структуры. Пояснения в тексте.

топина. Для повышения содержания серотонина наиболее эффективно введение 5-окситриптофана — непосредственного предшественника в биологическом синтезе этого биогенного амина.

Образуется серотонин очень быстро. Уже через полчаса после введения 5-окситриптофана содержание серотонина в сыворотке крови, головном мозге, желудочно-кишечном тракте, печени, почках и сердце значительно повышается (Erspamer, Bertaccini, 1962). Концентрация серотонина в мозге возвращается к исходной через 2—8 ч в зависимости от введенной дозы (рис. 4).

Фармакологические эффекты 5-окситриптофана достигают максимального развития в течение часа и продолжают несколько часов, полностью исчезая через сутки. Исключением являются мыши, у которых признаки действия 5-окситриптофана исчезали в течение 2 ч (Bogdanski и др., 1958б). Вообще различные животные не в одинаковой степени чувствительны к 5-окситриптофану. Кролики, мыши и особенно собаки гораздо чувствительнее к нему, чем кошки и крысы (табл. 1).

В свое время Богданский с соавторами (Bogdanski и др., 1958б), одни из первых изучавшие фармакодинамические свойства 5-окситриптофана, пришли к заключению, что 5-окситриптофан как фармакологический препарат имеет определенные преимущества перед самим серотонином, и преимущества эти заключаются в следующем.

1. 5-окситриптофан в отличие от серотонина быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и вызывает накопление серотонина в центральной нервной системе.

2. 5-окситриптофан превращается в серотонин в местах нормального обра-

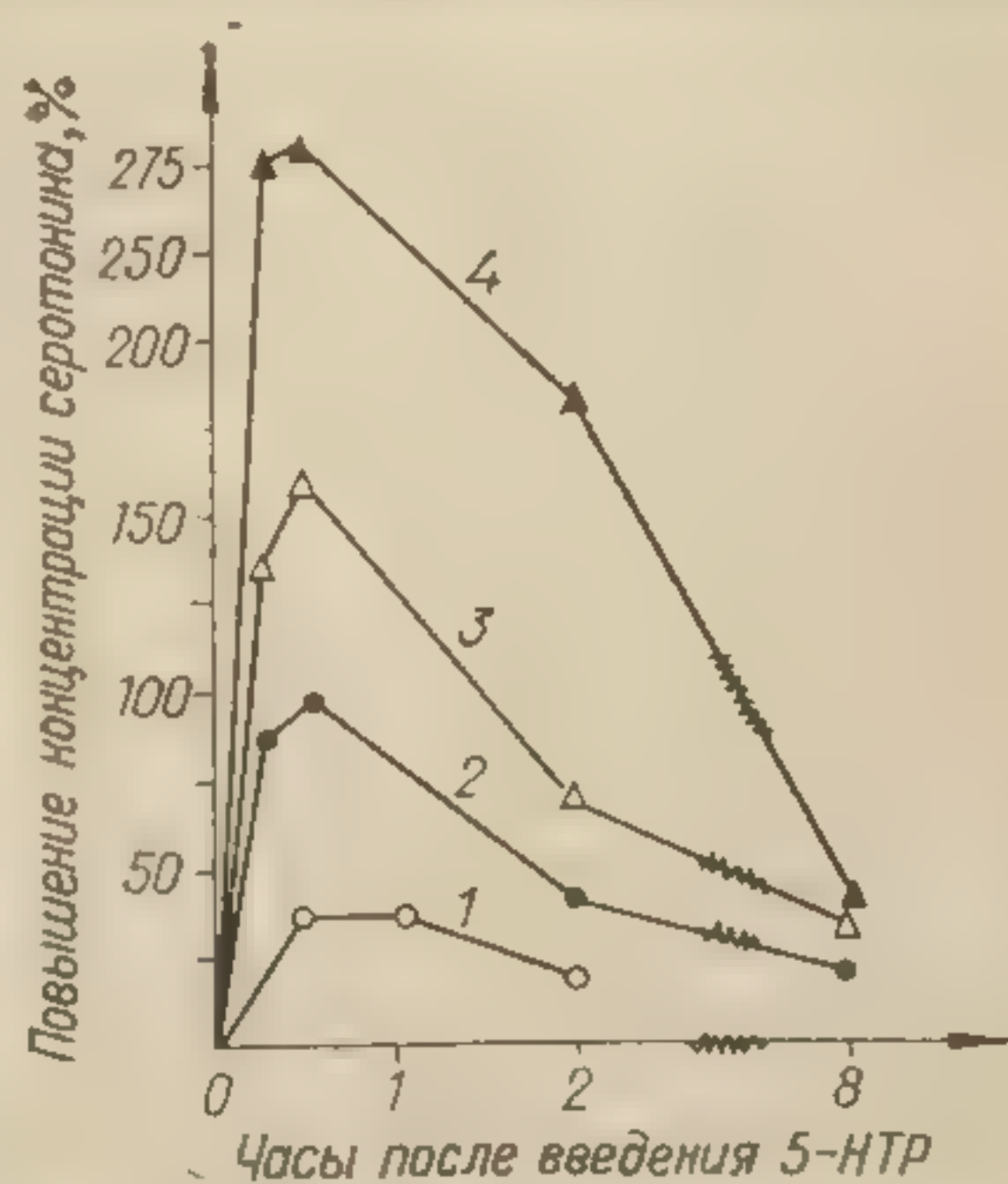


Рис. 4. Влияние 5-окситриптофана (5-НТР) на концентрацию серотонина в мозге крысы (по Green, Sawyer, 1964).

1—25 мг/кг; 2—50; 3—100; 4—200 мг/кг внутривенно.

Т а б л и ц а 1

Видовые различия в действии 5-окситриптофана
(по Bogdanski и др., 19586)

Вид	Дозы 5-окситриптофана, мг/кг		
	низкие	средние	высокие
Собаки	5—15	20—30	40—60 в/в
Кошки	10—20	50—100	120—330 в/в
Кролики	10—30	40—70	75—100 в/в
Крысы	—	50—100	100—300 в/бр.
Мыши	1—20	30—60	75—120 в/бр.

зования этого амина, так что некоторые эффекты 5-окситриптофана более близко отражают физиологические функции амина, чем экзогенно вводимый серотонин.

3. 5-окситриптофан позволяет поддерживать относительно высокий уровень тканевого серотонина достаточно продолжительное время, тогда как экзогенный серотонин быстро разрушается.

Эти особенности 5-окситриптофана делают его очень удобным средством для повышения тканевого содержания эндогенного серотонина, особенно в головном мозге. Некоторую поправку нужно лишь внести во второе утверждение — показанная неспецифичность триптофандекарбоксилазы, на чем мы уже останавливались ранее, вызывает опасения, что серотонин может образовываться не только там, где происходит естественное превращение 5-окситриптофана в серотонин, но и во всех других тканях, где имеется декарбоксилаза ароматических аминокислот, например, там, где в норме образуется дофамин из ДОФА. При этом не исключено, что серотонин может вытеснять и замещать собой эндогенные катехоламины (Ng и др., 1972).

Правда, синдромы, вызываемые 5-окситриптофаном и ДОФА, отчетливо различны. Так что, нет оснований сомневаться в том, что каждый амин, образующийся из своего предшественника, активирует свои собственные рецепторы (Carlsson, 1964). И тем не менее некоторые данные говорят о том, что серотонин, образующийся из экзогенно вводимого 5-окситриптофана, несколько отличается по физиологическим свойствам от «истинного» эндогенного амина мозга (Green, Sawyer, 1964). Более того, имеющиеся данные показывают, что после введения 5-окситриптофана (до 100 мг/кг) начинают флюоресцировать эндотелиальные клетки по всему мозгу, но в то же время в основных серотониновых нейронах — нейронах ядер шва — не отмечается ни усиления флюоресценции, ни значительного изменения их импульсной активности. Эти изменения были отмечены лишь при введении 5-окситриптофана в сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы (Aghajanian, 1972).

Все эти данные заставляют относиться с определенной осторожностью к результатам опытов с применением 5-окситриптофана,

хотя это и чрезвычайно популярное в экспериментальных исследованиях вещество. Поэтому опыты с применением предшественника серотонина целесообразно контролировать сопоставлением с другими способами влияния на серотонинреактивные структуры.

Возможно, более специфичное повышение уровня серотонина в мозгу возникает после введения аминокислоты *l*-триптофана. Различия между этими двумя предшественниками серотонина (триптофаном и 5-окситриптофаном) заключается в том, что первый этап образования серотонина — превращение триптофана в 5-окситриптофан — более специфичен, как мы уже отмечали ранее, и фермент, катализирующий этот процесс, локализуется, по-видимому, в пределах серотониновых нейронов (Kuhar, Aghajanian, Roth, 1972). Во всяком случае триптофан вызывает быстро возникающее и довольно значительное повышение уровня серотонина в мозге. Отчетливое нарастание содержания серотонина отмечено уже через 10—30 мин после его внутрибрюшинного введения (Fernstrom, Wurtman, 1971). И, что особенно существенно, уже через 15 мин после введения триптофана в дозе 100 мг/кг отмечено усиление флюоресценции специфических серотониновых нейронов ядер шва среднего мозга и изменение их электрической активности (Aghajanian, 1972).

Для понижения тканевого уровня серотонина широко используется блокирование его синтеза. Из двух основных этапов синтеза серотонина этапом, ограничивающим скорость его образования, является первый — гидроксилирование триптофана в 5-окситриптофан, и именно воздействие на этот этап дает возможность значительно повлиять на синтез серотонина.

Блокирование триптофангидроксилазы вызывает значительное понижение уровня серотонина. Среди различных препаратов, угнетающих триптофангидроксилазу и тем нарушающих первый этап синтеза серотонина, наиболее широко применяется *p*-хлорфенилаланин (Koe, Weissman, 1966 а, б, 1968; Lovenberg и др., 1967; Koe, 1971).

Этот препарат вызывает длительное и глубокое опустошение серотониновых депо мозга. Понижение серотонина в мозге крыс после внутрибрюшинного введения *p*-хлорфенилаланина в дозе 316 мг/кг происходит постепенно, достигая максимума к третьему дню, и сохраняется пониженным по крайней мере в течение недели (Koe, 1971). Такое длительное действие, по-видимому, связано с весьма своеобразной особенностью препарата. В то время как *in vitro* *p*-хлорфенилаланин проявляет свойства конкурентного ингибитора триптофангидроксилазы мозга, в целом организме он вызывает необратимое инактивирование этого фермента. Полагают, что такое различие связано с действием продуктов обмена *p*-хлорфенилаланина, образующихся вне мозга. Эта необратимость угнетения триптофангидроксилазы и определяет длительность эффектов *p*-хлорфенилаланина, так как необходимо время для синтеза нового фермента (Bloom, Giarman, 1968).

Очень существенным для оценки *p*-хлорфенилаланина является вопрос, насколько избирательно действует он на обмен серотонина.

Кое и Вейсман (Koe, Weissman, 1966a, б, 1968) определяли наряду с серотонином и содержание в головном мозге норадреналина и не обнаружили изменений последнего. Эти данные были затем подтверждены Волпцером (Volicer, 1969), показавшим, что этот препарат не меняет существенно ни уровень норадреналина и дофамина, ни скорость их обмена. Однако в опытах Дназа с соавторами (Diaz и др., 1968) через сутки после введения крысам *p*-хлорфенилаланина (316 мг/кг внутривенно) было отмечено понижение наряду с серотонином также содержания норадреналина и дофамина. Правда, в то время как уровень серотонина упал на 60%, норадреналин понизился на 27% и дофамин на 34%. Эти данные подтверждаются и в недавней работе, проведенной на кошках (Keller, 1972). Выяснилось, что *p*-хлорфенилаланин угнетает биосинтез норадреналина в мозге, не влияя существенно на интенсивность синтеза этого биогенного амина в сердце и увеличивая его в надпочечниках (Peters и др., 1972).

Трудно представить, почему одни и те же дозы *p*-хлорфенилаланина у одних исследователей не влияли, а у других понижали содержание норадреналина и дофамина. Тем не менее это несколько охлаждает тот первоначальный энтузиазм, которым было встречено появление *p*-хлорфенилаланина, и заставляет более осторожно и критически относиться к данным, полученным при его применении.

Почти все работы, в которых использовался *p*-хлорфенилаланин, проведены на крысах или кошках. Мыши оказались более устойчивы к его действию — снижение уровня серотонина на 65% было получено лишь после трехкратного введения *p*-хлорфенилаланина в дозе 600 мг/кг, в то время как доза 400 мг/кг оказалась неэффективной (Volicer, 1969).

Кое и Вейсман (Koe, Weissman, 1966a, б), впервые описавшие *p*-хлорфенилаланин, отметили на 2—3 сутки после его введения падение содержания серотонина на 80—90% и довольно часто исследователи, вводя *p*-хлорфенилаланин, не определяют при этом содержание серотонина, априори исходя из этих цифр. Нужно, однако, отметить, что такое резкое падение содержания серотонина удается получить не всегда. Возможно, различия в активности зависят от способа синтеза препаратов, однако нельзя исключить существование и еще каких-то факторов, и это нужно учитывать. Во всяком случае, применяя *p*-хлорфенилаланин, необходимо контролировать его эффективность определением уровня серотонина.

Нужно иметь в виду, что *p*-хлорфенилаланин не блокирует полностью серотонинсинтезирующую систему (Rosencrans, Sheard, 1969): через сутки после введения 300 мг/кг *p*-хлорфенилаланина, когда уровень серотонина в мозге крыс снизился с 0,383 до 0,093 мкг/г, стрессовое воздействие, не меняя этот уровень, втрое увеличило количество 5-оксипиридоксусной кислоты. Это говорит о том, что на фоне действия *p*-хлорфенилаланина стресс вызывал взаимно уравновешенное усиление распада и увеличение синтеза серотонина.

Значительное понижение уровня серотонина (до 29% от исходного) в мозге морских свинок и крыс было обнаружено в ответ на введение *p*-хлорамфетамина (Fuller, 1972). По своему действию

p-хлорамфетамин похож на *p*-хлорфенилаланин — та же выраженность, но еще большая длительность опустошающего действия (Sanders-Bush и др., 1972a). Изучение *p*-хлорамфетамин показал отсутствие угнетающего триптофангидроксилазу эффекта в опытах *in vitro* и выраженное угнетение, причем параллельно снижению серотонина, в опытах *in vivo* (Sanders-Bush и др., 1972b). Механизм таких различий пока не ясен. Интересно отметить, что разные отделы мозга оказались неодинаково чувствительными к действию препарата. В концевом мозге обмен серотонина угнетался и его уровень повышался гораздо значительнее, чем в стволе (Costa, Revuelta, 1972).

Блокирование второй ферментной системы образования серотонина — 5-окситриптофандекарбоксилазы, по-видимому, не имеет больших перспектив. Известен ряд достаточно сильных ингибиторов этого фермента, которые, тем не менее, не меняют уровня моноаминов. Это дает основание полагать, что количество фермента в организме значительно превышает его нужды (Carlsson, 1964).

Депонирование серотонина. Уровень серотонина можно значительно повысить, блокировав его депонирование резерпином. Введение резерпина вызывает значительное и длительное опустошение тканевых серотониновых депо. Имеются данные, что резерпин вызывает длительную блокаду АТФ— Mg^{++} -зависимого механизма поглощения и депонирования биогенных аминов в гранулах (Fuxe и др., 1965; Dahlström и др., 1965). Следствием нарушения механизма удерживания аминов в гранулах оказывается то, что вновь синтезирующиеся амины остаются в цитоплазме, где они не защищены от разрушения их моноаминоксидазой. Конечным итогом этих процессов и оказывается инактивация и потеря аминов и опустошение тканевых моноаминовых депо. Когда же гранулы опустошены резерпином, возникающие потенциалы действия уже не могут вызвать выделения аминов, что проявляется как блокада, или, во всяком случае, угнетение всех типов моноаминовой медиации (Anden, 1968).

Серотонин мозга, по-видимому, более чувствителен к воздействию резерпина, чем серотонин периферических органов (Shore, 1962), причем, как было показано, с применением субфракционного центрифугирования в основном исчезает серотонин синаптических пузырьков (Takatsuka и др., 1971).

До появления *p*-хлорфенилаланина резерпин был единственным препаратом, которым пользовались в тех случаях, когда нужно было длительно и значительно снизить содержание серотонина. Однако у этого препарата есть очень существенный недостаток. Заключается он в том, что резерпин повышает уровень не только серотонина, но и вообще всех моноаминов, в том числе большой и

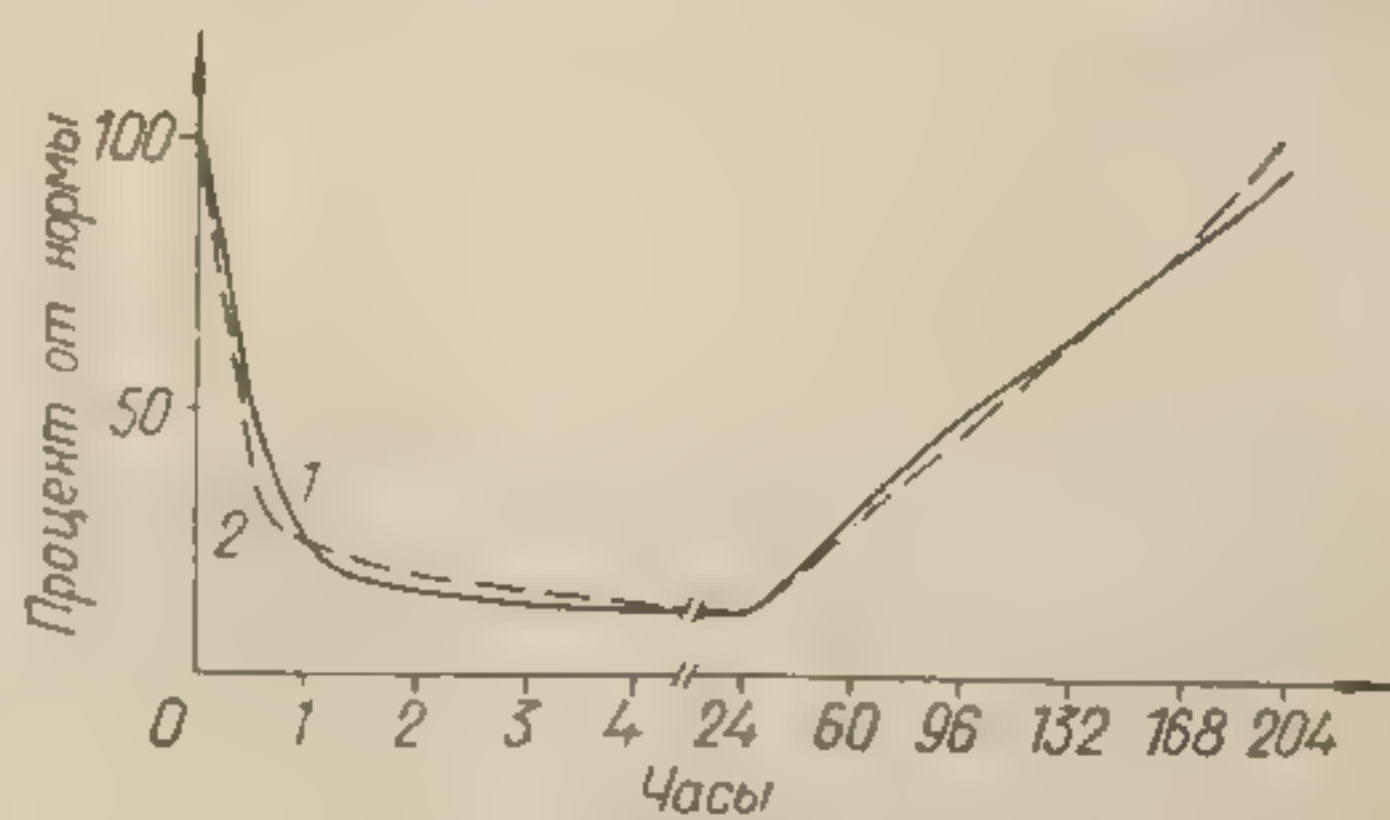


Рис. 5. Концентрация норадреналина (1) и серотонина (2) в мозге кролика через различное время после введения резерпина (2 мг/кг в/в) (по Costa и др., 1961).

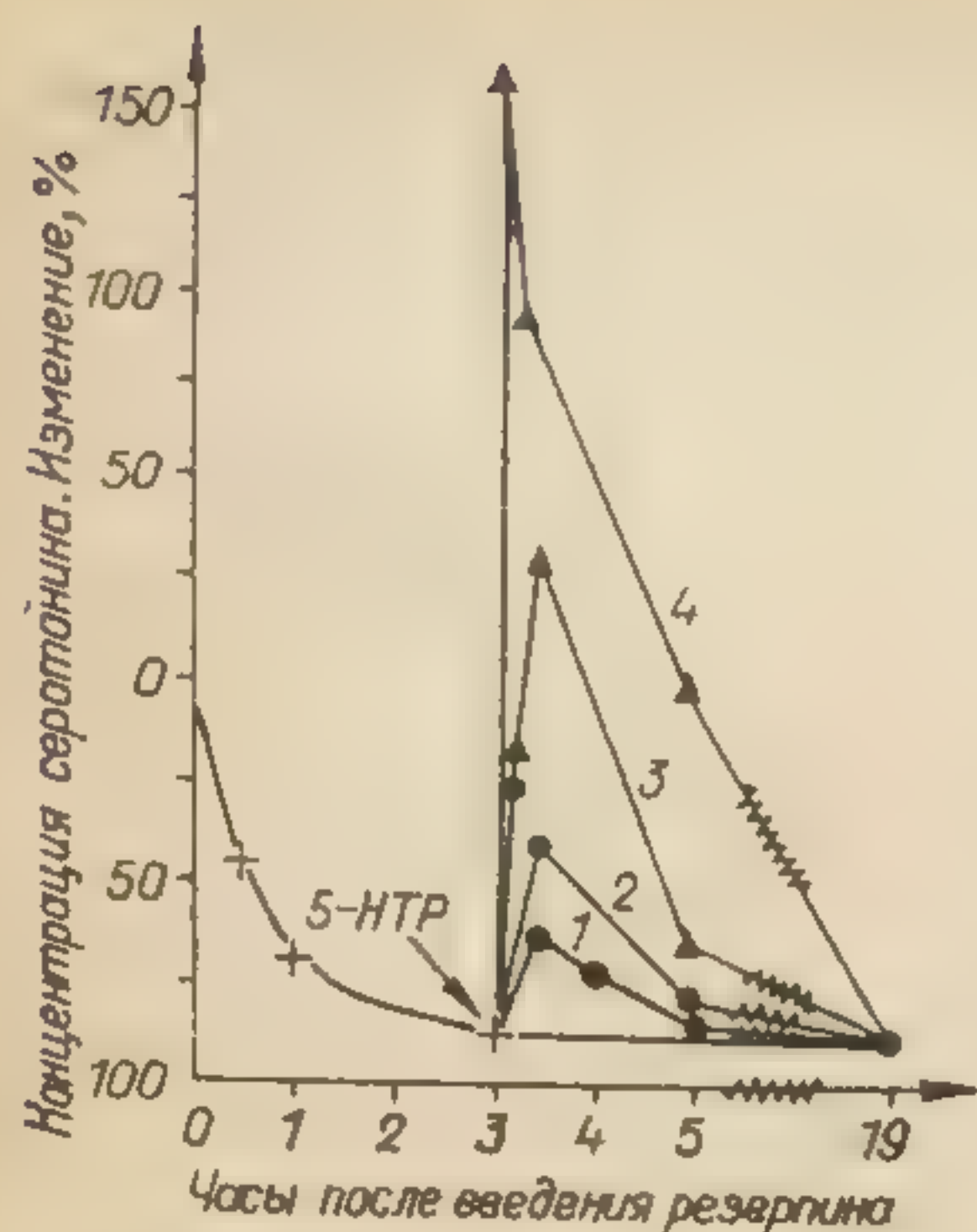


Рис. 6. Влияние 5-окситриптофана (5-НТР) на концентрацию серотонина в мозге крысы, которым предварительно вводили резерпин (15 мг/кг в/бр.) Стрелка указывает на время введения 5-НТР после инъекции резерпина (по Green, Sawyer, 1964).

Дозы 5-НТР (в/бр.), мг/кг: 1—25; 2—50; 3—100; 4—200.

Введение 5-окситриптофана после того, как был введен и подействовал резерпин, может помочь выявить, какие из эффектов резерпина были связаны с понижением уровня серотонина, так как 5-окситриптофан, нормализуя уровень тканевого серотонина, должен привести и к исчезновению зависевших от недостатка серотонина проявлений.

Совсем недавно появилась еще одна возможность снизить тканевой уровень серотонина. Это связано с появлением 5,6-диокситриптамина — соединения, которое вызывает значительное и очень длительное падение концентрации серотонина (Baumgarten и др., 1972).

5,6-диокситриптами ведет к дегенерации серотониновых волокон в мозге крысы (Nobin и др., 1973), и в определенных дозах оказывает относительно избирательное влияние. Введение его в дозе 50 мкг в боковой желудочек мозга крысы сопровождалось исчезновением из мозга серотонина и 5-оксипиридоксусной кислоты без существенного изменения уровня катехоламинов. Однако увеличение дозы до 100 мкг и выше вело за собой опустошение и катехоламиновых депо (Baumgarten и др., 1972).

Разрушение. В настоящее время существует целый ряд соединений, угнетающих моноаминоксидазу и тем самым повышающих уровень серотонина в тканях. Вещества эти относятся к различным

очень активной группы катехоламинов (Holzbauer, Vogt, 1956; Carlsson, Rosengren и др., 1957) (рис. 5). Поэтому фармакодинамические эффекты резерпина слишком многообразны, чтобы их можно было без дополнительного анализа связать с понижением содержания какого-либо определенного моноамина. Мы уже писали ранее о сложности трактовки полученных с применением резерпина данных (Попова, 1970), отмечая, что опыты с резерпином не могут быть основным, а тем более единственным доказательством. Разумеется, в комплексе доказательств существенную информацию могут дать и опыты с резерпином.

Определенные возможности представляет сочетание резерпина с 5-окситриптофаном. Показано (Green, Sawyer, 1964; Carlsson, 1967), что введение 5-окситриптофана предотвращает вызываемое резерпином опустошение серотониновых депо мозга, не влияя на действие резерпина на тканевой норадреналин и дофамин, уровень которых резко падает (рис. 6).

химическ
разиновы

В м
недостат
ства ин
отметить
нением.

Моно
серотони
ее веществ
но и дру
оксидазы
Правда,
интенсив
не одина

Наиб
вещества
чительно
кисильпук
чувствито
тирами
Brodie и
норадрен
аминокси
оксидазы
ни, чем у
ния фе
возраста
адренали
временно
для дифф
биторов
совершен
эффекты
нее, чем
но, к до

Для
содержан
рательно
дазы ее
В таких
нараста
защищен
эндогени
из введе
19576).

химическим классам. Наиболее часто применяемая группа — гидразиновые производные.

В монографии «Ингибиторы моноаминоксидазы и коронарная недостаточность» (Попова, 1970) довольно подробно описаны свойства ингибиторов моноаминоксидазы. Здесь же нам хотелось бы отметить лишь некоторые особенности, связанные с их применением.

Моноаминоксидаза не является ферментом, специфичным для серотонина, поэтому, естественно, что после введения блокирующих ее веществ повышается уровень не только тканевого серотонина, но и других моноаминов. В этом отношении ингибиторы моноаминоксидазы в определенной степени разделяют недостатки резерпина. Правда, нужно отметить, что различные моноамины не с одинаковой интенсивностью разрушаются моноаминоксидазой и соответственно не одинаково чувствительны к ее угнетению.

Наиболее высоким сродством к моноаминоксидазе обладают вещества с незамещенной боковой цепью $R-CH_2-CH_2-NH_2$ и значительно меньшим — соединения, содержащие в боковой цепи гидроксильную группу. К первой группе, т. е. к соединениям высоко чувствительным к моноаминоксидазе, относятся серотонин, дофамин, тирамин, ко второй — норадrenalин и адреналин (Blaschko, 1957; Brodie и др., 1959; Korin, 1964). Этим и объясняется то, что тканевой норадrenalин гораздо более устойчив к действию ингибиторов моноаминоксидазы, чем серотонин. После введения ингибиторов моноаминоксидазы уровень серотонина нарастает быстрее и в большей степени, чем уровень норадrenalина. Так, уже через 15 мин после введения фенизина (3 мг/кг) содержание серотонина в головном мозге возрастало на 50%, а для такого же повышения концентрации норадrenalина требовалось несколько часов (Spector и др., 1960). Этот временной фактор может быть использован с известными оговорками для дифференцирования, что именно ответственно за эффекты ингибиторов моноаминоксидазы — серотонин или норадrenalин. Но им совершенно невозможно пользоваться для того, чтобы отделить эффекты серотонина от действия дофамина, так как последний не менее, чем серотонин, чувствителен к моноаминоксидазе и, следовательно, к действию ее ингибиторов.

Для того чтобы получить еще более значительное повышение содержания серотонина в тканях и при этом в какой-то степени избирательное, пользуются обычно не просто угнетением моноаминоксидазы ее ингибиторами, а на этом фоне вводят еще 5-окситриптофан. В таких условиях 5-окситриптофан вызывает более выраженное нарастание концентрации серотонина, так как при этом оказывается защищенным от разрушения моноаминоксидазой не только «истинно» эндогенный серотонин, но и дополнительно серотонин, образующийся из введенного предшественника (Lévy, 1957; Udenfriend и др., 1957b).

Нейрофизиологические методы изменения содержания серотонина в головном мозге

Наряду с широко применяемыми фармакологическими способами воздействия на уровень серотонина большое распространение получают и экспериментальные модели понижения содержания серотонина как реакции на разрушение определенных образований мозга.

Описывая локализацию в головном мозге серотонинсодержащих нейронов, мы отмечали, что, по-видимому, местом наиболее крупного их скопления является область ядер шва среднего мозга. Аксоны этих нейронов в составе медиального пучка переднего мозга проходят через латеральный гипоталамус, отдавая серотониновые волокна к медиальному гипоталамусу и к образованиям концевых мозга. Понижение уровня серотонина в мозге можно получить: а) разрушением ядер шва среднего мозга; б) пересечением на уровне гипоталамуса медиального пучка переднего мозга; в) разрушением перегородки; г) разрушением дорсальной покрышки среднего мозга (табл. 2). Можно вызвать и локальное понижение уровня серотонина в гипоталамусе, полностью прерывая идущие к нему нервные пути.

Таблица 2
Влияние разрушений некоторых образований мозга крыс на содержание в нем серотонина

Область разрушения	Автор	Дни после операции	Изменение содержания серотонина, %	Сопутствующие изменения нор-адреналина, %
Ядра шва среднего мозга	Kostowski c соавт., 1968	7	—60	Недостовверны
	Rosencrans, Sheard, 1969	28—35	—64	Не опр.
	Samanin, Gumulka, Valzelli, 1970	7	—74	»
Медиальный пучок переднего мозга	Heller, Harvey, Moore, 1962	35	—36	»
	Heller, Moore, 1965	25—50	—33	—26
	Lints, Harvey, 1969	39—44	—18 —36	Не приводятся
	Rosencrans, Sheard, 1969	28—35	—39	Не опр.
	Heller, Moore, 1965	25—50	—10	—10
Перегородка	Lints, Harvey, 1969	30	—13	—8
	Heller, Harvey, Moore, 1962	35	—14	Не опр.
Дорсомедиальная покрышка	Heller, Moore, 1965	25—50	—28	—24
	Lints, Harvey, 1969	Не приводятся	—49	—20

Впервые возможность повлиять на уровень серотонина в мозге разрушением отдельных его образований была продемонстрирована Хеллером с соавторами (Heller и др., 1962). Разрушая электролитически различные отделы головного мозга и определяя содержание в мозге серотонина, эти исследователи установили, что значительное понижение биогенного амина происходит при повреждении тех образований головного мозга, которые связаны в той или иной степени с волокнами медиального пучка переднего мозга. Время после повреждения, в течение которого снижается содержание серотонина, хорошо коррелируется со временем дегенерации поврежденных волокон. Наряду с понижением серотонина происходит некоторое понижение активности фермента триптофандекарбоксилазы (Heller и др., 1965) и резко выраженное падение активности триптофангидроксилазы (Kuhar и др., 1971; Heller, 1972). По-видимому, уменьшение концентрации серотонина в мозге происходит вследствие пересечения и дегенерации серотониновых волокон, идущих в составе медиального пучка переднего мозга от ядер шва среднего мозга. Это предположение тем более обосновано, что разрушение самих ядер шва среднего мозга также вызывает падение серотонина в мозге, но это падение больше выражено и более избирательно, чем при разрушении других отделов головного мозга (см. табл. 2).

Дело в том, что медиальный пучок переднего мозга наряду с серотониновыми содержит и значительное число катехоламиновых волокон (Bjorklund и др., 1971), поэтому при разрушении этого тракта снижается и уровень норадреналина мозга. Понижение уровня норадреналина сопутствует и изменению серотонина при разрушении образований, связанных с медиальным пучком, — перегородки и дорсомедиальной покрывки. Причем при разрушении перегородки падает уровень не только норадреналина (Heller, Moore, 1965; Lints, Harvey, 1969), но на 20% падает еще и содержание ацетилхолина (Sorensen, Harvey, 1971). Поэтому наиболее широкое применение для понижения содержания серотонина получила методика разрушения ядер шва среднего мозга.

Установлено, что уже через двое суток после электрокоагуляции ядер шва среднего мозга у крыс начинает понижаться содержание серотонина в переднем мозге. Предшествует ему падение активности триптофангидроксилазы (Kuhar и др., 1971). Содержание серотонина достигает минимума через неделю, и далее серотонин остается пониженным достаточно длительное время (табл. 3).

Очень существенно, что при этом не происходит заметного изменения норадреналина: было показано, что различия в его содержании в переднем мозге интактных крыс и крыс с разрушением ядер шва среднего мозга недостоверны (Kostowski и др., 1968).

Избирательность повреждения именно серотонинэргических нейронов показана и при изучении поглощения биогенных аминов синапсомами переднего мозга (Kuhar, Roth, Aghajanian, 1972). Оказалось, что после разрушения ядер шва среднего мозга поглощение меченого дофамина и норадреналина не менялось, но при этом

Таблица 3

Концентрация серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты в переднем мозге крыс с разрушенными ядрами шва (по Kostowski и др., 1968)

Серии	Дни после операции	Серотонин, мкг/г \pm m	Изменение, %	5-оксииндолуксусная кислота, мкг/г \pm m	Изменения, %
Интakтный контроль	—	0,380 \pm 0,02	—	0,258 \pm 0,01	—
Повреждение ядер шва	4	0,206 \pm 0,02*	—46	0,141 \pm 0,01*	—45
	7	0,152 \pm 0,02*	—60	0,134 \pm 0,01*	—48
	14	0,166 \pm 0,02*	—56	0,153 \pm 0,02*	—41
	21	0,190 \pm 0,04*	—50	0,131 \pm 0,03*	—49

* $P < 0,005$.

происходило значительное падение интенсивности поглощения меченого серотонина.

При использовании моделей с измененным содержанием серотонина в головном мозге нужно избегать, однако, экспериментальных ситуаций, связанных с болевым раздражением. Дело в том, что при разрушении ядер шва среднего мозга (Samanin и др., 1970), медиального пучка переднего мозга, перегородки и дорсомедиальной покрывки (Lints, Harvey, 1969) у крыс увеличивается болевая чувствительность, причину чего усматривают в понижении уровня серотонина в мозге (Way, 1972). Этот факт нужно учитывать при выборе стрессора.

Можно получить понижение серотонина и в гипоталамусе — области, вызывающей особенный интерес нейроэндокринологов. К такому понижению ведут повреждения основания среднего мозга (Parent и др., 1969), двусторонние повреждения латеральной области гипоталамуса (Benetato и др., 1967a, б), прерывающие восходящие серотониновые волокна и, наконец, первая изоляция гипоталамуса

Таблица 4

Концентрация серотонина в изолированном медиально-базальном гипоталамусе (по Porova и др., 1972)

Группа животных	Уровень серотонина в медиально-базальном гипоталамусе, мкг/г \pm m	P	Число животных
Интakтные	2,94 \pm 0,63	<0,05	10
С деафферентированным гипоталамусом	1,39 \pm 0,33		4

по методу Халаса (Halász, Purp, 1965) (на этом методе и его возможностях в изучении роли биогенных аминов в центральной регуляции эндокринных функций мы остановимся в главе IV). Через месяц после денервации медиально-базального гипоталамуса содержание серотонина в изолированном гипоталамусе падает более чем вдвое по сравнению с его уровнем в этой области, отмеченным сразу же после ее изоляции (Порова и др., 1972; Vermes и др., 1973; Weiner, 1973) (табл. 4).

Непосредственные воздействия на серотониновые рецепторы

Существование первичных клеток, избирательно реагирующих на серотонин, как мы отмечали, установлено довольно давно. Так как по ряду фармакологических тестов серотонин оказался сходным с триптамином, возникла мысль, что эти два соединения, близкие по своему химическому строению, действуют на одни и те же рецепторы. Такие рецепторы были названы триптаминами (Gaddum, Picarelli, 1957), и этот термин используется некоторыми исследователями до настоящего времени (Vogt, 1968). Однако накопились факты, которые говорят о том, что, с одной стороны, характер действия серотонина нередко не совпадает с эффектами триптамина (Gyermek, 1961), с другой — о специфичности серотониновых рецепторов, отличающихся от рецепторов, реагирующих на триптами (Woolley, Shaw, 1957).

Естественно, что для выявления серотонинреактивных структур, или серотониновых рецепторов, связанных с функцией той или иной железы, применяется введение серотонина. Однако способы, которыми при этом вводится препарат, относительно ограничены. Обычные пути парентерального введения — подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутривентрикулярный — во многих случаях мало пригодны. Связано это с особенностями серотонина.

1. Резко выраженная зависимость эффекта от дозы и состояния организма, которое не всегда легко учесть. Вероятно, придется немного препаратов с таким непостоянным фармакологическим действием. Недаром, говоря о сосудистых эффектах серотонина, Пейдж (Page, 1954) был вынужден в дополнение к общепринятым гипер- и гипотензивному ввести новый термин — «амфибарный». Так один из «крестных отцов» серотонина пытался отразить необычность действия этого амина, характер которого может меняться в зависимости от вида животного, исходного артериального давления, пути введения и т. д.

2. Непостоянство создающейся в организме концентрации серотонина. Обусловлено же оно тем, что серотонин быстро разрушается моноаминоксидазой, широко распространенной во всех тканях организма. Кроме того, значительное количество серотонина захватывается тромбоцитами, которые представляют собой циркулирую-

щие резервуары, осуществляющие транспорт амина (Maurin 1960).

3. Плохая проницаемость для серотонина гематоэнцефалического барьера. Этот последний пункт требует особых пояснений. Мнение о плохой проницаемости гематоэнцефалического барьера для серотонина, основанное на результатах ряда работ (Udenfriend и др., 1957б; Axelrod, Inscoc, 1963), было до недавнего времени общепринятым. Более того, имелись данные, поясняющие механизмы слабой проницаемости гематоэнцефалического барьера (Bertler и др., 1963): было показано, что в эндотелии сосудов центральной нервной системы содержится в значительном количестве моноаминоксидаза, которая и разрушает серотонин при его прохождении через сосуды мозга.

Однако сравнительно недавно появились работы, в которых показано, что серотонин достаточно хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер крыс и очень быстро метаболизируется в мозге (Bulat, Supek, 1968). Сходные данные были получены на обезьянах (Welch и др., 1972). Правда, первые авторы оговаривают ряд условий, необходимых для проникновения серотонина через гематоэнцефалический барьер. Эти же условия по их мнению объясняют, почему многие исследователи получили информацию о плохой проницаемости гематоэнцефалического барьера:

а) доза должна быть достаточно высока. Если вводимая доза меньше чем 1,25 мг/кг внутривенно, то серотонин в мозг не попадает, возможно, из-за того, что поглощается тромбоцитами, специфически связывается белками плазмы, захватывается различными органами, в том числе почками;

б) важен способ введения серотонина (наиболее подходящий — внутриартериальный или внутривенный);

в) интервал между введением серотонина и его определением в головном мозге должен быть небольшой, так как проникает серотонин пассивной диффузией и быстро метаболизируется уже в мозге;

г) повышение содержания в мозге 5-оксииндолуксусной кислоты — очень важный показатель, который свидетельствует о проникновении серотонина, даже если увеличения концентрации этого амина в мозге и не обнаружено.

Таким образом, вопрос о проницаемости гематоэнцефалического барьера для серотонина, долгое время казавшийся ясным, осложнился. Тем не менее, нам представляется, что большого противоречия здесь и нет. Проницаемость гематоэнцефалического барьера может быть и выше, чем она предполагалась ранее, по все-таки, по-видимому, относительно невысока и, во всяком случае, ниже, чем для 5-окситриптофана. Эта особенность серотонина делает мало приемлемыми обычные пути парентерального введения для изучения его центральных эффектов. Поэтому в исследованиях такого рода применяют непосредственное введение серотонина или в желудочки мозга,

или в виде микроинъекций локально в различные мозговые образования.

Как уже упоминалось, очень серьезное значение при работе с серотонином имеют применяемые дозы этого вещества. Тут нужно помнить высказывание (Gaddum, 1958), что первым антагонистом серотонина следует считать сам серотонин. Действительно, большие дозы этого амина могут оказывать эффект, прямо противоположный малым, и, более того, ткань способна перестать реагировать на последующие введения серотонина.

За основу внутрижелудочкового введения фармакологических веществ обычно берут описание методики, предложенной Фельдбергом и Шервудом (Feldberg, Sherwood, 1953). Фельдберг (1971) довольно подробно оценивает особенности, преимущества и недостатки этого метода.

После введения крысам в III желудочек серотонина он накапливается в нервных окончаниях и клеточных телах серотониновых нейронов прилежащих областей. Показано его накопление в нервных окончаниях супрахиазматического ядра гипоталамуса и в клеточных телах дорсального ядра шва среднего мозга. Очень важно, что катехоламиновые нейроны этих зон серотонина не накапливают (Fuxe, Ungerstedt, 1967).

Локальное введение в головной мозг веществ в виде растворов позволяет подводить изучаемое вещество непосредственно к отдельным ядерным образованиям. Метод этот чрезвычайно интересен и представляет большие возможности в изучении роли биологически активных веществ в центральной регуляции, в частности, желез внутренней секреции.

Как показали специально проведенные исследования (Lomax, 1966; Myers, 1966), при внутримозговом введении водных растворов (0,001—0,002 мл) они в течение достаточно длительного времени остаются в области введения, практически не распространяясь. Позднее было уточнено (Myers и др., 1971), что после локального введения в латеральный гипоталамус меченый серотонин, порадреналин и ацетилхолин все-таки распространяются, по-видимому, частью кровотоком, частью через внутримозговую жидкость по мозговой ткани. Так, через 35—40 мин после введения в латеральный гипоталамус 2,5 мкг/0,001 мл серотонина радиоактивность была обнаружена в передних и задних отделах ствола мозга и в полушариях. Однако обнаруженные концентрации серотонина были очень низкими. Например, в желудочках мозга оказалось не более 1% от введенного количества. В мозговой ткани его было больше, наибольшее количество было в расположенных спереди от гипоталамуса отделах мозга — там было найдено 1/4 радиоактивности, оставшейся к тому времени в гипоталамусе. Степень распространения активных биогенных аминов, по-видимому, еще меньше, так как в мозге широко представлены ферментные системы, участвующие в их разрушении.

Особенно быстро разрушается серотонин. В тех же опытах Майерса с соавторами (Myers, и др. 1971) было показано, что через 35—40 мин после введения меченого серотонина (2,5 мкг) в гипоталамусе остается только 10% неразрушенного амина. Интересно отметить, что после введения меченого порадреналина (2 мкг) через то же время 62% его в гипоталамусе еще не разрушено.

Можно согласиться с утверждением Гроссмана (Grossman, 1966), полагающего, что наиболее доказательны функциональные тесты — положительный эффект и его отсутствие при введении одного и того же вещества в тесно расположенные по отношению друг к другу ядерные образования. В этом аспекте показательны опыты с введением серотонина в медиальное и латеральное маммиллярные ядра гипоталамуса морской свинки (Науменко, 1967а). Введение серотонина в объеме 0,001 мл в медиальное маммиллярное ядро вызывало стимуляцию гипофизарно-надпочечниковой системы, тогда как его введение непосредственно в прилежащее латеральное маммиллярное ядро не давало никакого эффекта. Сходным образом четкая стимуляция коры надпочечников развивалась вслед за введением серотонина в переднее гипоталамическое ядро, но стимулирующий эффект отсутствовал при введении той же дозы препарата в латеральную зону переднего гипоталамуса. Эти опыты свидетельствуют о достаточно строгом локальном действии водного раствора серотонина и вполне соответствуют имеющимся данным о малом распространении микрообъемов водных растворов.

Кроме введения серотонина в виде растворов существуют еще методы локального введения этого амина в мозг в агар-агаре (Шрейберг, 1966) и в виде микрокристаллов (H. Krieger, D. Krieger, 1970). Что касается первого метода, то на его недостатках мы останавливались ранее (Науменко, 1971). Недостатком же способа введения серотонина в виде микрокристаллов является то, что при нем невозможно вводить одну и ту же дозу, поэтому в разных опытах величина вводимой дозы может значительно колебаться.

В последнее время большой интерес вызывают имипраминоподобные соединения. Эти вещества (такие, как имипрамин и хлоримипрамин) интересны тем, что могут блокировать преимущественно резерпиноустойчивый механизм поглощения — накопления («мембранный насос»), локализующийся в мембране серотониновых нейронов (Carlsson и др., 1968; Lidbrink и др., 1971). Способность имипрамина блокировать поглощение серотонина показана, в частности, на изолированных синапсах переднего мозга (Kuhar, Roth, Aghajanian, 1972). Полагают, что это в значительной степени ведет к блокированию механизма обратного поглощения серотонина, выделившегося в ответ на нервный импульс. Процесс обратного поглощения, по-видимому, представляет собой один из путей инактивирования аминов, при котором они перестают контактировать с рецепторной мембраной. При действии имипрамина уменьшается содержание интранейронального серотонина, но увеличивается экстранейрональный серотонин. Следствием такого перераспределения является увеличе-

ные количества серотонина непосредственно у рецепторов. Таким образом, имидамин и хлоримидамин вызывают эффекты, характерные для возбуждения серотониновых рецепторов (Meek и др., 1970). В то же время эти препараты блокируют разрушение серотонина моноаминоксидазой (Samanin, Ghezzi, Garattini, 1972).

Хлоримидамин — более сильно действующий препарат (Carlsson и др., 1969). Уместно отметить, что дезимидамин действует таким же образом, как имидамин, но преимущественно на мембранный насос центральных порадреналиновых нейронов (Lidbrink и др., 1971).

Нужно иметь в виду, что содержащиеся в клетках специфические структуры, реагирующие на серотонин, не являются однородными. Существование двух различных типов триптаминовых рецепторов было впервые показано работами Гэддама (Gaddum, Picarelli, 1957; Gaddum, 1958). Этими исследователями было установлено, что один из таких типов — «первый рецептор», блокируется морфином, почему он и был назван М-рецептором. Блокаторами этого типа рецепторов также являются атропин, кокаин, метадон. Другой тип — «гладкомышечный рецептор» — блокируется дибензилином и диэтиламидом лизергиновой кислоты и был назван Д-рецептором. Исследования, проводившиеся И. Н. Пидевич с применением синтезированного в Институте фармакологии АМН СССР типиндола, позволили обнаружить в сердечно-легочной рефлекторной зоне третий тип реагирующих на серотонин рецепторов — Т-тип (Пидевич и др., 1971).

Нам представляется, что применение блокаторов серотониновых рецепторов различного типа (Gyermek, 1961; Пидевич, 1971) может выявить весьма существенные стороны в механизме действия серотонина. Использование этих препаратов в нейроэндокринологии, несомненно, перспективно. Однако до настоящего времени антагонисты серотонина практически не применялись при изучении роли серотонина в регуляции желез внутренней секреции. В определенной степени это связано с тем, что большинство известных антагонистов серотониновых рецепторов являются соединениями широкого фармакологического спектра действия. Несомненно, фармакологический анализ характера серотониновых рецепторов с применением их блокаторов получит применение в эндокринологии и нейроэндокринологии тогда, когда будут синтезированы более избирательно действующие блокаторы, чем большинство из известных ныне. Аналогичная ситуация уже была с применением адреноблокаторов. По сути дела, широкое их использование для анализа адренорецепторов началось только после появления β -адреноблокаторов — веществ с относительно выраженной избирательностью действия на β -адренорецепторы. Произошло это лишь в 1958 г., через 10 лет после того, как было показано существование α - и β -адренорецепторов.

Глава II

МЕЛАТОНИН.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ, ОБМЕН И СВЯЗЬ С СЕРОТОНИНОМ

В отличие от серотонина, который образуется и в центральной нервной системе и в разнообразных периферических органах и тканях, источником мелатонина является по существу один орган — эпифиз. Мы ниже остановимся на данных о возможности образования мелатонина в сетчатой оболочке глаз и гадеринальных железах, но как источник мелатонина они, по-видимому, не могут иметь серьезного значения. Эта особенность еще более увеличивает своеобразие и так весьма необычной железы внутренней секреции — эпифиза — и побуждает, хотя и кратко, остановиться на некоторых современных представлениях о строении и функции шишковидной железы (Mess, 1968; Wurtman и др., 1968; Reiter, Fraschini, 1969; Wurtman, 1969, 1970; Хелимский, 1969; Karasek, 1971; Reiter, 1973.)

ЭПИФИЗ МЛЕКОПИТАЮЩИХ И ЕГО ОСОБЕННОСТИ

Возникая из крыши III желудочка мозга, эпифиз у большинства низших позвоночных остается после развития связанным с остальным мозгом. У этих животных из эпифиза первые волокна устремляются к другим отделам центральной нервной системы, особенно к гипоталамусу. Кроме того, у низших позвоночных, например у лягушки, в эпифизе содержатся особые морфологические образования, которые, как показали электронно-микроскопические исследования, сходны с фоторецепторными клетками сетчатки. Более того, нейрофизиологические методы помогли установить важный факт — эпифиз амфибии функционирует как истинный фоторецептор: он превращает фотоны световой энергии в первые импульсы, которые затем поступают в мозг через эпифизарный нерв (Dodt, Jacobson, 1963). Однако в процессе эволюции эпифиз претерпевает серьезные изменения.

У большинства млекопитающих во время эмбриональной жизни эпифиз перемещается от крыши III желудочка и постепенно теряет все анатомические связи с мозгом, за исключением связей от эпифизарного стебля. Однако у крыс, хотя некоторые волокна комиссуральных нервов и достигают эпифизарного стебля, вероятно, они не оканчиваются в паренхиме эпифиза, а возвращаются в мозг, не образуя в этой железе синапсов (Ariëns Kappers, 1960, 1964). Таким образом, по крайней мере у крысы — объекта, который пока наиболее часто использовался для исследований функций эпифиза, — не существует первых связей непосредственно между эпифизом и мозгом.

Отделение шишковидной железы от мозга происходит параллельно с другими изменениями в ее анатомии и функции. Клетки этой железы теряют фоторецепторную функцию и приобретают свойства синтезировать и секретировать гормоны. Так возникает другая особенность эпифиза млекопитающих — появление нового типа клеток

пинеалоцитов, или пинеоцитов, которые из-за численного преобладания называются еще «главными клетками» (Arstila, 1967) и содержат все необходимые компоненты для производства соединений «на экспорт» (Wurtman, 1969).

Вследствие потери эпифизом млекопитающих способности подобно железам амфибий непосредственно реагировать на свет шишковидная железа высших позвоночных получает информацию об освещенности через особые пути. Они начинаются с чувствительных к свету клеток-рецепторов сетчатки и идут по части оптического тракта, получившего название нижнего добавочного оптического тракта. Этот тракт отделяется сразу же за зрительным перекрестом от основного и идет в латеральном гипоталамусе среди волокон медиального пучка переднего мозга в средний мозг (Hayhow и др., 1960). Поскольку информация об освещенности внешней среды эпифиз получает от глаз через особый нижний добавочный оптический тракт, его перерезка в пределах мозга сопровождается «ослеплением» эпифиза, в то же время зрение у животного сохраняется (Moore и др., 1968; Chase, Seiden, Moore, 1969).

Есть основание предполагать, что волокна нижнего добавочного оптического тракта по своей природе серотонинэргичны. Ауторадиографически определяли распространение в мозге серотонина после введения крысам в стекловидное тело глаза меченого 5-окситриптофана. Присутствие радиоактивного материала обнаруживали в гипоталамусе, особенно в районе прохождения медиального пучка переднего мозга (O'Steen, Vaughan, 1968).

Далее пути к эпифизу включают в себя преганглионарные волокна симпатической нервной системы, верхние шейные симпатические ганглии и, наконец, постганглионарные симпатические волокна, которые оканчиваются в железе среди пинеалоцитов, в периваскулярных пространствах и на сосудах эпифиза (Ariëns Kappers, 1960; Owman, 1965; Wurtman и др., 1968). У большинства млекопитающих эпифиз иннервируется исключительно за счет симпатических волокон верхних шейных ганглиев. Поэтому, например у крыс, двустороннее удаление верхних шейных симпатических ганглиев сопровождается тотальной гибелью и исчезновением через две недели всех нервных окончаний в эпифизе (Arstila, 1966). Однако у некоторых приматов железа получает также преганглионарные парасимпатические волокна и содержит в паренхиме ганглионарные клетки (Wurtman и др., 1968).

Таким образом, еще одна особенность шишковидной железы млекопитающих — потеря всех нервных связей с мозгом и иннервация симпатическими волокнами, идущими от верхних шейных ганглиев.

Описанные выше особенности эпифиза высших позвоночных дали основание в настоящее время не рассматривать эпифиз как истинную железу внутренней секреции. «Классическая» эндокринная железа реагирует на сигнал, который поступает к ней через кровь в виде гормона и, в свою очередь, выделяет в кровь соответствующий ее функции набор информации также в виде гормона. Эпифиз секретит

рует в кровь закодированное сообщение в виде особого гормона и в этом отношении не отличается от других желез внутренней секреции. Однако шишковидная железа получает информацию не из кровотока, а от нервной системы. Поэтому в настоящее время эпифиз млекопитающих рассматривают как особый тип нейроэндокринных передатчиков, которые в процессе эволюции приспособились превращать поступающие в них сигналы нервного типа (например, с помощью ацетилхолина или норадреналина, освобождаемых в синапсах) в сигнал типа гормон (Wurtman, 1969).

У млекопитающих эпифиз в этом отношении не является уникальным органом. Кроме него известны по крайней мере три таких нейроэндокринных передатчика: мозговое вещество надпочечников, реагирующее на импульсы, которые поступают по симпатическим преганглионарным волокнам, и выделяющее в кровь адреналин; нейроны срединного возвышения гипоталамуса, секретирующие в портальную систему особые гуморальные факторы в ответ на чисто нервную информацию от других отделов мозга и, наконец, нейроны супраоптических и паравентрикулярных ядер, которые в ответ на нервные сигналы выделяют окситоцин и вазопрессин. Типичный нейроэндокринный передатчик представляет собой и эпифиз (Wurtman и др., 1968). Сигналом для его клеток на входе являются нервные импульсы, приходящие по симпатическим нервам. Сигналом на выходе являются гормоны эпифиза — метоксинидолы, наиболее изученным из которых является мелатонин.

МЕЛАТОНИН. ОБМЕН И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

В 1958 г. в Йельском университете Лернер с соавторами (Lerner и др., 1958, 1960) из 250 000 бычьих эпифизов впервые выделили в чистом виде гормон эпифиза, который был идентифицирован как 5-метокси-*N*-ацетилтриптамин (мелатонин). Это открытие, как пишет Вуртман (Wurtman, 1969), ввело эпифиз в науку XX века. Действительно, впервые было получено в чистом виде действующее начало эпифиза и стало возможным изучение эффектов гормона шишковидной железы на экспериментальных моделях.

До открытия мелатонина изучение функций эпифиза чрезвычайно затруднялось из-за невозможности получения четких и воспроизводимых результатов. Как уже говорилось, эпифиз не является эндокринной железой в классическом понимании этого слова, поэтому сейчас уже неудивительно, что его трансплантация далеко не всегда позволяла получить устойчивые эффекты.

Интерес исследователей к мелатонину был неслучайным. Еще в 1917 г. Маккорд и Аллен (McCord, Allen, цит. по Wurtman, 1969) обнаружили, что если головастики лягушки кормить бычьим гомогенатом эпифиза или если экстракт эпифиза добавлять к среде, в которой плавают животные, у головастиков происходит побледнение кожи. Лернер (дерматолог по специальности) хотел изолировать и идентифицировать осветляющее кожу начало с тем, чтобы применить

его для лечения
успев в отк
ство не ока
жи. Теперь
ми в функци
ющих.

В органи
шая часть е
физе его сод
более разит
нина прибли
и др., 1968).
нии секретир
в кровь или
он обнаруже
синтезирова
(Wurtman, 1968).

Кроме м
Так, из эпи
цированные
индол-3-уксу
ак и др., 1968).

Обмен м

Распреде
с помощью м
Wurtman, A.
Potter, 1964)
через гемато
стро. Часть о
другими энд
rod, Phillips
поталамусом
Wurtman, 1968).
пина в больш
се в 3,8—5,1
ется и исчез
5 мин после
только 6%, а
латонина (Са

Большая
метаболизир
лирует опред
1968). Образ
ной и глюкоз
е мочой. Окол
(Kopin и др.,
не найден, чт
низме (Kopin

его для лечения расстройств пигментации у человека. Однако, преуспев в открытии мелатонина, он был разочарован тем, что это вещество не оказывало существенного влияния на цвет человеческой кожи. Теперь известно, что видовые различия обусловлены различиями в функционировании пигментных клеток амфибий и млекопитающих.

В организме животных мелатонин распределяется необычно: большая часть его локализуется в пределах эпифиза. Однако даже в эпифизе его содержание по сравнению с серотонином очень низкое. Наиболее разнотелен в этом отношении эпифиз крысы, в котором мелатонин приблизительно в 100 раз меньше, чем серотонин (Wurtman и др., 1968). В настоящее время имеются доказательства, что мелатонин секретируется эпифизом, хотя остается неясным, выделяется он в кровь или же в цереброспинальную жидкость. Во всяком случае, он обнаружен в моче человека и в тех органах, которые не могут его синтезировать, так как не содержат соответствующих ферментов (Wurtman, 1970).

Кроме мелатонина в эпифизе обнаруживаются и другие индолы. Так, из эпифизов быков были изолированы соединения, идентифицированные как 5-метокситриптофол, 5-окситриптофол, 5-метоксининдол-3-уксусная кислота и 5-оксининдол-3-уксусная кислота (McIsaac и др., 1965).

Обмен мелатонина

Распределение и метаболизм мелатонина в организме изучали с помощью меченого мелатонина на крысах (Kopin и др., 1960, 1961; Wurtman, Axelrod, Phillips, 1963) и на кошках (Wurtman, Axelrod, Potter, 1964). В отличие от серотонина мелатонин легко проходит через гематоэнцефалический барьер. Из крови он исчезает очень быстро. Часть его поглощается тканями, прежде всего эпифизом, затем другими эндокринными и нервными структурами (Wurtman, Axelrod, Phillips, 1963). В головном мозге в наибольшей степени — гипоталамусом и средним мозгом (Anton-Tay и др., 1968; Anton-Tay, Wurtman, 1969; Anton-Tay, 1971). После введения меченого мелатонина в большую цистерну мозга крысы он накапливался в гипоталамусе в 3,8—5,1 раза больше, чем в остальных отделах мозга. Разрушается и исчезает из мозга мелатонин поразительно быстро. Через 5 мин после введения в мозг обнаруживается в неизменном виде только 6%, а через 20 мин — 0,8% от введенной дозы меченого мелатонина (Cardinali и др., 1973).

Большая часть циркулирующего мелатонина захватывается и метаболизируется в печени, где имеется фермент, который гидроксилирует определенные индолы в шестом положении (Wurtman и др., 1968). Образовавшийся там 6-оксимелатонин связывается затем с серной и глюкуроновой кислотами и экскретируется, главным образом, с мочой. Около 20% продуктов обмена мелатонина выделяется с калом (Kopin и др., 1961). Сам мелатонин в неизменном виде в моче крысы не найден, что свидетельствует о его полном превращении в организме (Kopin и др., 1961).

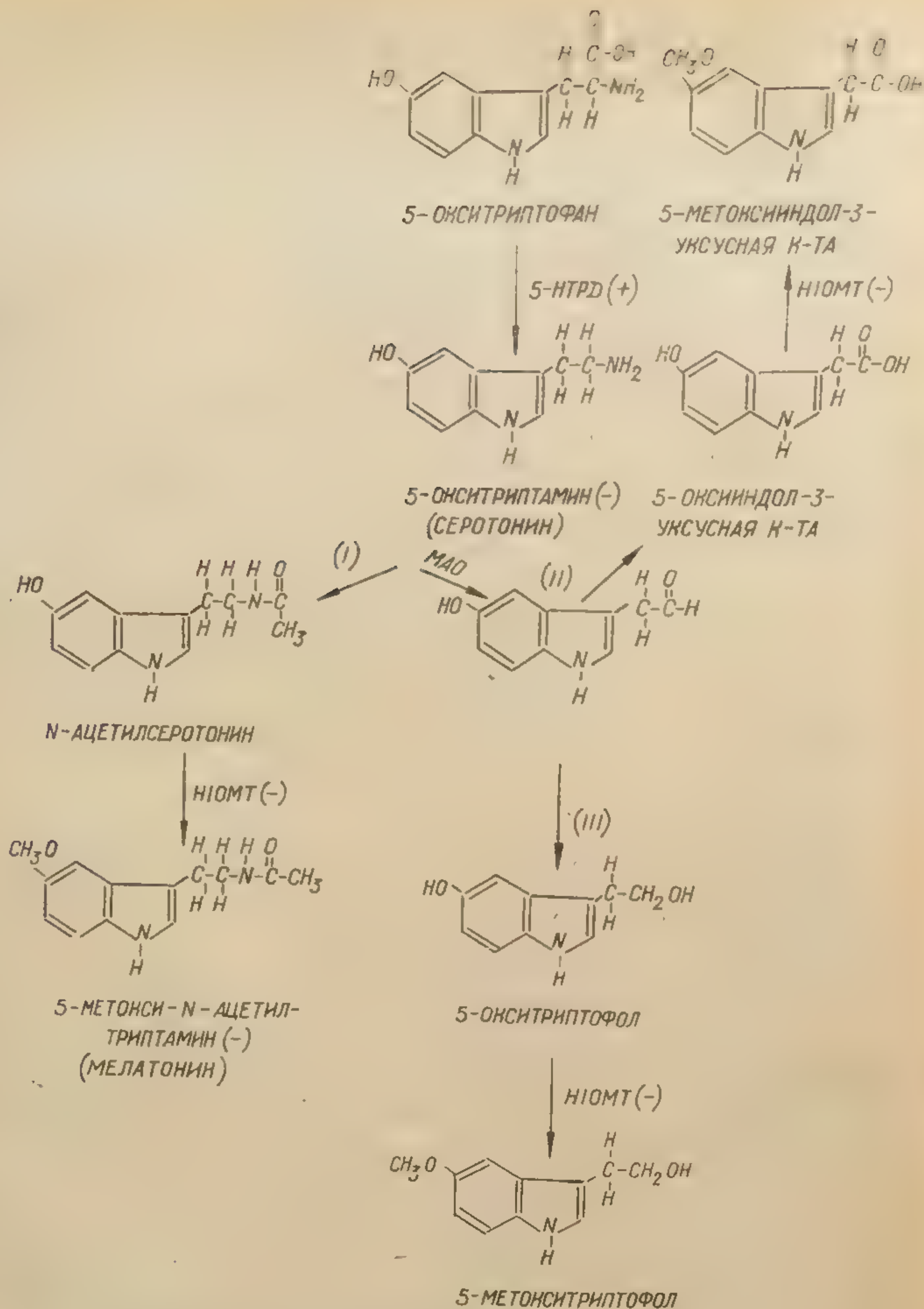


Рис. 7. Метаболизм 5-окситриптофана в эпифизе крысы (по Wurtman, 1970).

MAO — моноаминоксидаза; HIOMT — оксиндол-О-метилтрансфераза; 5-HTPD — 5-окситриптофандекарбоксилаза.

Вскоре после открытия мелатонина были изучены биохимические пути, посредством которых происходит его синтез (рис. 7). Циркулирующая в крови аминокислота триптофан поглощается эпифизарными клетками, окисляется до 5-окситриптофана и затем декарбок-

силируется до формы биогенного амина — серотонина. Большая часть серотонина метаболизируется в эпифизе при помощи моноаминоксидазы, которая разрушает серотонин и в других органах. Меньшая часть серотонина ацетилируется в шишковидной железе до *N*-ацетилсеротонина, и это вещество затем превращается в 5-метокси-*N*-ацетилтриптамин (мелатонин). Последний этап образования мелатонина осуществляется под влиянием особого фермента оксинидол-О-метилтрансферазы. Большую роль в открытии оксинидол-О-метилтрансферазы в эпифизе и изучении метаболизма мелатонина сыграла группа лауреата Нобелевской премии Юлиуса Аксельрода (Axelrod, Weissbach, 1960, 1961; Axelrod и др., 1961). Оказалось, что шишковидная железа является почти единственным образованием, где обнаружен этот уникальный фермент.

У крыс в последние годы оксинидол-О-метилтрансфераза обнаружена в сетчатой оболочке глаза. Однако в опытах *in vitro* установлено, что ее активность там в 100 раз ниже, чем в эпифизе. Тем не менее, оксинидол-О-метилтрансфераза сетчатой оболочки глаза, как и фермент шишковидной железы, способна синтезировать мелатонин (Cardinali, Rosner, 1971).

Видимо, между обменом мелатонина в эпифизе и в сетчатой оболочке глаз существуют тесные, но пока еще плохо изученные связи. Так, полагают (Orsi и др., 1972), что внутриглазной мелатонин может оказывать угнетающее влияние на активность оксинидол-О-метилтрансферазы эпифиза. В сетчатой оболочке глаза этот фермент ритмически меняет свою активность в течение суток (Nagle и др., 1972), однако после эпифизэктомии этот циркадный ритм исчезает (Nagle, Cardinali, 1972). По биохимическим свойствам оксинидол-О-метилтрансфераза глаз крысы родственна этому ферменту в эпифизе, но отличается от оксинидол-О-метилтрансферазы, обнаруженной недавно у этих животных в надпочечных железах (Cardinali, Wurtman, 1972a, б).

Открытие оксинидол-О-метилтрансферазы было важным не только потому, что этот фермент оказался почти уникальным для эпифиза, но и потому, что там он превращает один класс соединений — оксинидолы, в другой класс — метоксииндолы.

У млекопитающих оксинидол-О-метилтрансфераза О-метилирует и серотонин. Однако скорость этой реакции ниже скорости О-метилирования *N*-ацетилсеротонина в 15 раз (Wurtman и др., 1968).

В эпифизах крыс этот фермент обнаруживается уже при рождении, однако его активность повышается постепенно, достигая максимума на 35-й день постнатального развития (Zweig и др., 1967, цит. по Wurtman и др., 1968). Видимо, в становлении активности оксинидол-О-метилтрансферазы участвует гипофиз, поскольку у неполовозрелых крыс в отличие от взрослых животных гипофизэктомия понижает в эпифизе активность этого фермента (Ugry и др., 1972). В то же время у крыс в сетчатой оболочке глаза этот фермент обнаруживается лишь на 12-й день после рождения и его активность нарастает до 180 дня жизни (Cardinali, Rosner, 1971). У человека активность оксинидол-О-метилтрансферазы как будто не зависит от возраста.

Во всяком случае, ее активность в различные возрастные периоды (от 3 до 70 лет) оказалась приблизительно одинаковой (Wurtman и др., 1968).

Регуляция обмена мелатонина

В эпифизе крыс синтез мелатонина находится под регулирующим влиянием симпатической нервной системы (Axelrod и др., 1969). Было показано, что эпифиз крысы в культуре ткани может образовывать C^{14} -мелатонин из C^{14} -триптамина. Добавление норадреналина способствовало усилению этого синтеза. Другие соединения, родственные норадреналину, тоже повышали синтез мелатонина, а также и серотонина и в то же время угнетали образование продукта деампирования серотонина — 5-оксинидолуксусной кислоты. Применение ингибитора синтеза белков сопровождалось угнетением образования C^{14} -серотонина, C^{14} -мелатонина и C^{14} -5-оксинидолуксусной кислоты. Эти данные позволили авторам предположить, что норадреналин, выделяющийся в эпифизе из симпатических нервных окончаний, стимулирует синтез мелатонина либо повышая транспорт триптофана в пинеалоциты, либо угнетая разрушение серотонина, либо увеличивая новообразование оксинидол-О-метилтрансферазы.

Позднее было показано, что норадреналин действует на первый этап образования мелатонина — он стимулирует синтез *N*-ацетилсеротонина. Этот процесс находится под контролем β -адренорецепторов (Shein, 1971; Klein, Weller, 1972a; Brownstein и др., 1973).

В механизмах регуляции симпатической нервной системой обмена пидоалкиламинов, по-видимому, принимает участие содержащаяся в эпифизе аденилциклаза. Такое предположение сделано на основании опытов *in vitro*, когда добавление к гомогенатам эпифиза норадреналина повышало активность аденилциклазы. Денервация эпифиза незначительно понижала активность этого фермента, но в то же время чувствительность аденилциклазы к норадреналину увеличивалась (Weiss, Costa, 1967). В последнее время появились данные, подтверждающие гипотезу об участии циклического АМФ в регуляции синтеза мелатонина путем активации скорости превращения серотонина в *N*-ацетилсеротонин (Berg, Klein, 1971; Shein, 1971; Klein, Weller, 1972a).

СЕРОТОНИН ЭПИФИЗА.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ, ОБМЕН И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

Сразу после того, как в эпифизе был обнаружен мелатонин и оказалось, что он является метоксинидолом, возникло предположение о его родстве с серотонином, относящимся к оксинидолам. Действительно, проведенный анализ эпифизов быков на содержание серотонина показал присутствие в них значительных количеств этого биогенного амина (Giargman, Day, 1959). Затем оказалось, что серо-

тоинн содержится в эпифизах человека и обезьян, а к настоящему времени он обнаружен в эпифизах всех изучавшихся млекопитающих. Особенно в больших количествах серотонин содержится в эпифизах обезьян и крыс, где его уровень во много раз выше концентрации серотонина в любом другом органе. Но и в эпифизах некоторых других животных его содержание превышает среднюю концентрацию серотонина в мозге. Вуртман с соавторами (Wurtman и др., 1968) приводят следующие цифры содержания серотонина у животных и человека (мкг/г эпифиза).

Крыса	60—100 (днем)	Морская свинка	6
	10—20 (ночью)	Овца	6
Человек	0,5—20	Кенгуру	0,2
Корова	0,3	Черепаша	7
Обезьяна	90 (днем)	Ящерица	1—40
		Змея	3—8

Своеобразна в эпифизе и локализация серотонина: он содержится как в паренхиме железы, так и в ее симпатических нервных окончаниях.

Локализация

Изучение ультраструктуры нервных волокон и их окончаний показало, что они богаты маленькими пузырьками (везикулами), часть из которых содержит плотные осмофильные гранулы (Milofsky, 1957). Было предположено, что эти гранулы являются характерными для адренергических нервов и содержат запасы норадреналина (De Robertis, Pellegrino de Iraldi, 1961). Позднее это предположение было подтверждено (Wolfe и др., 1962; Pellegrino de Iraldi, Zieher, 1966). Существенно отметить, что весь норадреналин, которого в эпифизе много, локализуется в пределах симпатических нервных окончаний (Wolfe и др., 1962). Этим локализация норадреналина отличается от его предшественника дофамина, который обнаруживается и в паренхиме шишковидной железы (Pellegrino de Iraldi, Zieher, 1966).

Своим строением, а также депонированием и обменом норадреналина симпатические нервные окончания эпифиза ничем не отличаются от аналогичных терминалей в остальных органах. Однако в отличие от всех прочих симпатических окончаний им свойственна чрезвычайно важная особенность, которая делает нервные терминалы шишковидной железы столь своеобразными: они, оказывается, способны депонировать не только норадреналин, но и серотонин. Этот поразительный факт удалось доказать, применяя метод гистохимической флуоресцентной микроскопии (Bertler и др., 1964; Owman, 1964). Следует отметить, что интранейрональный серотонин локализуется в везикулах, седиментационные свойства которых сходны с аналогичными характеристиками синаптических пузырьков, содержащих норадреналин (Wurtman и др., 1968), а цитохимические исследования на электронно-микроскопическом уровне показали, что как катехоламины, так и серотонин содержатся в той же самой зернистости синаптических пузырьков нервных окончаний в эпифизе (Jaim-Etcheverry, Zieher, 1968b).

В нервных окончаниях эпифиза норадреналина при повышении его концентрации может полностью вытеснить серотонин. Через короткое время после введения крысам норадреналина в нервах шишковидной железы уже нельзя обнаружить желтой флюоресценции, характерной для серотонина. В то же время резко усиливается зеленое свечение, типичное для катехоламинов. При этом общее содержание серотонина в эпифизе понижается на 49%, хотя никаких изменений ни цвета, ни интенсивности флюоресценции в паренхиме железы не наблюдается (Bertler и др., 1964). Последние данные свидетельствуют также и о том, что распределение серотонина между нервными элементами и паренхимой приблизительно одинаково, что подтверждает аналогичные результаты, полученные еще ранее при биохимическом определении серотонина в железе на фоне денервации эпифиза (Pellegrino de Iraldi и др., 1963). К такому же выводу пришли и другие исследователи (Owman, 1964; Falck и др., 1966). Правда, с этими данными не совпадают результаты исследования Нэффа с соавторами (Neff и др., 1969), которые на основе гистохимических и биохимических исследований сделали заключение, что распределение серотонина между нервными волокнами и пинеалоцитами составляет 30 : 70.

Таким образом, в эпифизе крыс установлена уникальная ситуация, когда симпатические нервные окончания содержат наряду с катехоламинами и серотонин, причем его содержание приблизительно в пять раз (Neff и др., 1969) превышает количество норадреналина.

Что же касается других видов животных, то распределение у них моноаминов подвержено большим колебаниям (табл. 5).

Отсутствие адренергической иннервации у человека и голубей и ее небольшой удельный вес у коров и свиней свидетельствует, по мнению Оумана (Owman, 1968), о возможности регуляции метаболизма пиндолов в шишковидной железе с помощью иных, чем симпатическая иннервация, механизмов.

Таблица 5

Сравнительные аспекты присутствия гистохимически выявляемого серотонина в паренхиме и адренергических нервах эпифиза, а также выраженность адренергической иннервации железы (по Owman, 1968)

Вид животного	Уровень серотонина в паренхиме	Выраженность адренергической иннервации	Присутствие серотонина в адренергических нервах
Человек	0	0	—
Обезьяна	Высокий	Выражена	Нет
Овца	0	»	»
Корова	0	Не выражена	»
Свинья	Высокий	»	»
Собака	Низкий	Выражена	Да
Кошка	0	»	Нет
Кролик	0	»	»
Морская свинка	Низкий	»	Да
Крыса	Высокий	»	»
Мышь	»	»	»
Цыпленок	»	»	Нет
Голубь	»	0	—

Однако следует отметить, что некоторые данные Оумана и его коллег о распределении моноаминов в эпифизах животных разных видов требуют своего уточнения, поскольку другие исследователи получают противоположные результаты. Так, в отличие от данных об отсутствии серотонина в эпифизах кроликов (Owman, 1965, 1968; Nakanson, Owman, 1966) недавно было показано, что серотонин находится в шишковидной железе этих животных. Он выявлен как в пинеалоцитах, так и в нервных окончаниях, расположенных внутри эпифиза (Smith, Jongkind, Ariëns Kappers, 1972), причем однократное введение р-хлорфенилаланина уменьшало, а трехкратное его введение полностью исключало флюоресценцию содержащих серотонин нейронов (Smith, Ariëns Kappers, Jongkind, 1972).

Обмен серотонина в эпифизе и его регуляция

Серотонин эпифиза млекопитающих обращает на себя внимание не только широким видовым распространением и необычно высокой концентрацией, но и интенсивностью его обмена. По подсчетам Нэффа с соавторами (Neff и др., 1969), она в 250 раз выше скорости обмена, характерной для серотонина остальных отделов мозга.

В шишковидной железе крыс, кроликов, коров и свиней обнаружена очень высокая активность декарбоксилазы ароматических аминокислот (Snyder, Axelrod, 1964; Nakanson, Owman, 1966). Этот фермент содержится также в паренхиме эпифизов человека и кошек, но активность его значительно ниже (Nakanson, Owman, 1966). В железе всех упомянутых выше видов обнаружена также моноаминоксидаза, активность которой была высокой в эпифизах человека, кролика, коровы и крысы. Опыты с денервацией эпифиза позволили установить, что как декарбоксилаза, так и моноаминоксидаза локализуются, главным образом, в паренхиме шишковидной железы (Nakanson, Owman, 1966). Уместно отметить, что моноаминоксидаза, обнаруженная в эпифизе, проявляет определенные специфические свойства, отличные от такого же фермента, находящегося в верхнем шейном симпатическом ганглии (Yang и др., 1972).

Поскольку локализуется серотонин в двух совершенно различного типа образованиях — симпатических нервных окончаниях, с одной стороны, и в паренхиме эпифиза, с другой, не удивительно, что его регуляция в паренхиме, по-видимому, иная, чем в симпатических нервных окончаниях. Так, через четыре дня после введения резерпина или двустороннего удаления верхних шейных ганглиев специфическая для серотонина флюоресценция полностью гасится в симпатических нервных окончаниях. В то же время в паренхиме железы флюоресценция хотя и понижается, но в небольшой степени. На фоне денервации эпифиза паренхиматозные клетки теряют лишь 11—19% серотонина, хотя общее содержание этого амина падает на 65% (Bertler и др., 1964; Owman, 1964). Это говорит о том, что лишь меньшая часть серотонина, локализуемого вне нервных

окончаний, находится под контролем симпатической иннервации.

О том, что часть синтезируемого в шишковидной железе серотонина не зависит от регулирующих влияний симпатической нервной системы, свидетельствуют и опыты с введением крысам 5-окситриптофана. У интактных животных предшественник в биологическом синтезе серотонина повышал его содержание в эпифизе на 400%. После денервации шишковидной железы ее способность синтезировать серотонин отчетливо падала, однако и в этих условиях 5-окситриптофан все еще вдвое повышал уровень серотонина (Pellegrino de Iraldi и др., 1963).

Хотя роль симпатической иннервации в регуляции синтеза серотонина относительно невелика, не исключено значение в этом процессенорадреналина самой паренхимы шишковидной железы. Так, недавно показано, что как дибутирил аденозин-3,5-монофосфат, так и норадреналин, добавляемые в инкубационную среду, содержащую эпифиз крысы, ускоряют синтез серотонина из меченого по углероду триптофана. Когда же эпифизы крысы инкубировались с меченым 5-окситриптофаном, ни норадреналин, ни дибутирил аденозин-3,5-монофосфат не оказывали влияния на скорость образования серотонина. Эти данные показывают, что одной из точек действия, в частности, норадреналина на синтез серотонина в эпифизе является первый этап его образования — ферментативное гидроксилирование триптофана и превращение его в 5-окситриптофан (Shein, Wurtman, 1971).

Интересно отметить, что в эпифизе механизм действия ингибитора синтеза серотонина — *p*-хлорфенилаланина, по-видимому, отличается от его влияния на ткань остального мозга. Специально проведенные биохимические исследования показали, что в шишковидной железе крыс *p*-хлорфенилаланин не ингибирует триптофангидроксилазу, хотя и понижает в железе уровень серотонина. Предполагают, что в мозге и в эпифизе могут находиться различные по природе триптофангидроксилазы (Deguchi, Barchas, 1972).

Хотя вопрос о месте синтеза серотонина в эпифизе окончательно не решен, еще в 1964 г. возникло предположение (Owman, 1964), что серотонин синтезируется в паренхиматозных клетках и поглощается нервными окончаниями, замещая норадреналин. То, что синтез серотонина происходит именно в паренхиматозных клетках, косвенно подтверждается тем обстоятельством, что синтез серотонина из 5-окситриптофана продолжается и в культуре ткани (Shein и др., 1967).

Комбинацией гистохимического и биохимического методов определения серотонина было показано, что угнетение его синтеза на стадии гидроксилирования триптофана или на стадии декарбоксилирования сопровождается исчезновением серотонина из паренхиматозных клеток через 1—2 ч. В то же время в нервных волокнах не обнаруживается каких-либо значительных сдвигов в содержании этого амина. Авторы приходят к заключению, что скорость обмена серотонина в пинеалоцитах значительно выше, чем в интрапинеальных нервах (Falck и др., 1966). Несколько позднее другие исследо-

ватели (Neff и др., 1969) пришли уже к более категоричному заключению, что серотонин синтезируется в пинеалоцитах, а не в нервных терминалях и лишь затем поступает в аксоны.

В частности, они показали, что дезипрамин, блокирующий транспорт аминов в нейроны, действует по-разному на серотонин паренхимы и симпатических окончаний. Его введение сопровождается понижением интенсивности типичной для серотонина флуоресценции только в нейронах, тогда как в пинеалоцитах интенсивность свечения не изменяется. На фоне дезипрамина общее содержание серотонина в эпифизе падает на 23%, но относительное его содержание меняется в сторону увеличения количества этого биогенного амина в паренхиме по сравнению с терминалями.

Таким образом, многими авторами, которые применяли биохимические, гистохимические и электронно-микроскопические методы исследований, установлено существование в эпифизе двух серотониновых пулов — одного в нервных окончаниях и другого — в паренхиматозных клетках железы. Эти два пула находятся в динамическом равновесии, которое поддерживает синтез, разрушение и поступление серотонина в нейроны.

Становление механизмов синтеза серотонина происходит постепенно после рождения. Серотонин уже содержится в эпифизах новорожденных крысят, хотя его количество настолько мало, что определяется биохимическими методами с трудом (Zweig и др., 1966; Illnerova, 1971), и гистохимически его обнаружить вообще не удается. Уровень серотонина достигает содержания, характерного для эпифизов взрослых крыс к трехнедельному возрасту (Nakanson и др., 1967; Illnerova, 1971), что, несомненно, связано с развитием участвующих в его синтезе ферментных систем. Если триптофан-гидроксилаза, осуществляющая первый этап синтеза серотонина, обнаруживает высокую активность уже у новорожденных крыс, то активность фермента, декарбоксилирующего 5-окситриптофан, превращая его в серотонин, можно четко измерить лишь на второй неделе жизни (Nakanson и др., 1967).

Наконец, вместе с этими ферментными системами происходит становление системы серотонин-N-ацетилтрансферазы (Ellison и др., 1972). Этот фермент, участвующий в превращении серотонина в мелатонин начинает определяться у крыс еще за 4 дня до рождения, а достигает активности, наблюдаемой у взрослых животных, к концу третьей недели жизни.

СУТОЧНЫЙ РИТМ СОДЕРЖАНИЯ СЕРОТОНИНА И МЕЛАТОНИНА В ЭПИФИЗЕ

В настоящее время уже хорошо известно, что в шишковидной железе млекопитающих содержание серотонина и мелатонина варьируют определенным образом в течение 24-часового периода.

Изменение уровня серотонина

При нормальных условиях освещения уровень серотонина наибольший днем (Quay, 1963; Fiske, 1964; Snyder, Zweig и др., 1965; Fiske, Huppert, 1968). С наступлением темноты содержание серотонина в эпифизе быстро понижается (рис. 8). Так, при нормальном суточном фотопериоде или при искусственном чередовании 14-часового светлого периода и темноты в остальное время суток, максимальное содержание этого амина наблюдается через 8 ч после начала светлого периода суток (Quay, 1963) и достигает 60—80 нг/мг эпифиза (Snyder и др., 1965). Минимальная его концентрация, составляющая 10% дневного содержания, наблюдается около полуночи, через 4 ч после наступления темноты (Quay, 1963). Такие резчайшие изменения в содержании серотонина дают основание думать, что в ритмические суточные колебания вовлекаются оба его депо — симпатические терминали и пинеалоциты (Falck и др., 1966).

На суточные колебания уровня серотонина в эпифизах крыс могут оказывать влияние некоторые стрессоры. Так, например, эфир или иммобилизация тормозят максимальное повышение содержания этого амина, наблюдаемое к концу светлого периода суток (Scheving и др., 1972).

Параллельно с изменением уровня серотонина в эпифизе изменяется и содержание продукта его обмена 5-оксииндолуксусной кислоты. Максимальная ее концентрация, составляющая 18 нг/эпифиз, обнаружена днем. Минимальное содержание 5-оксииндолуксусной кислоты (4 нг/эпифиз) регистрируется ночью (Quay, 1964). Этот характер колебаний метаболита серотонина говорит о том, что несмотря на высокий эпифизарный уровень серотонина, отмечаемый днем или при освещении ночью, именно в этих условиях происходит, по-видимому, его освобождение из депо.

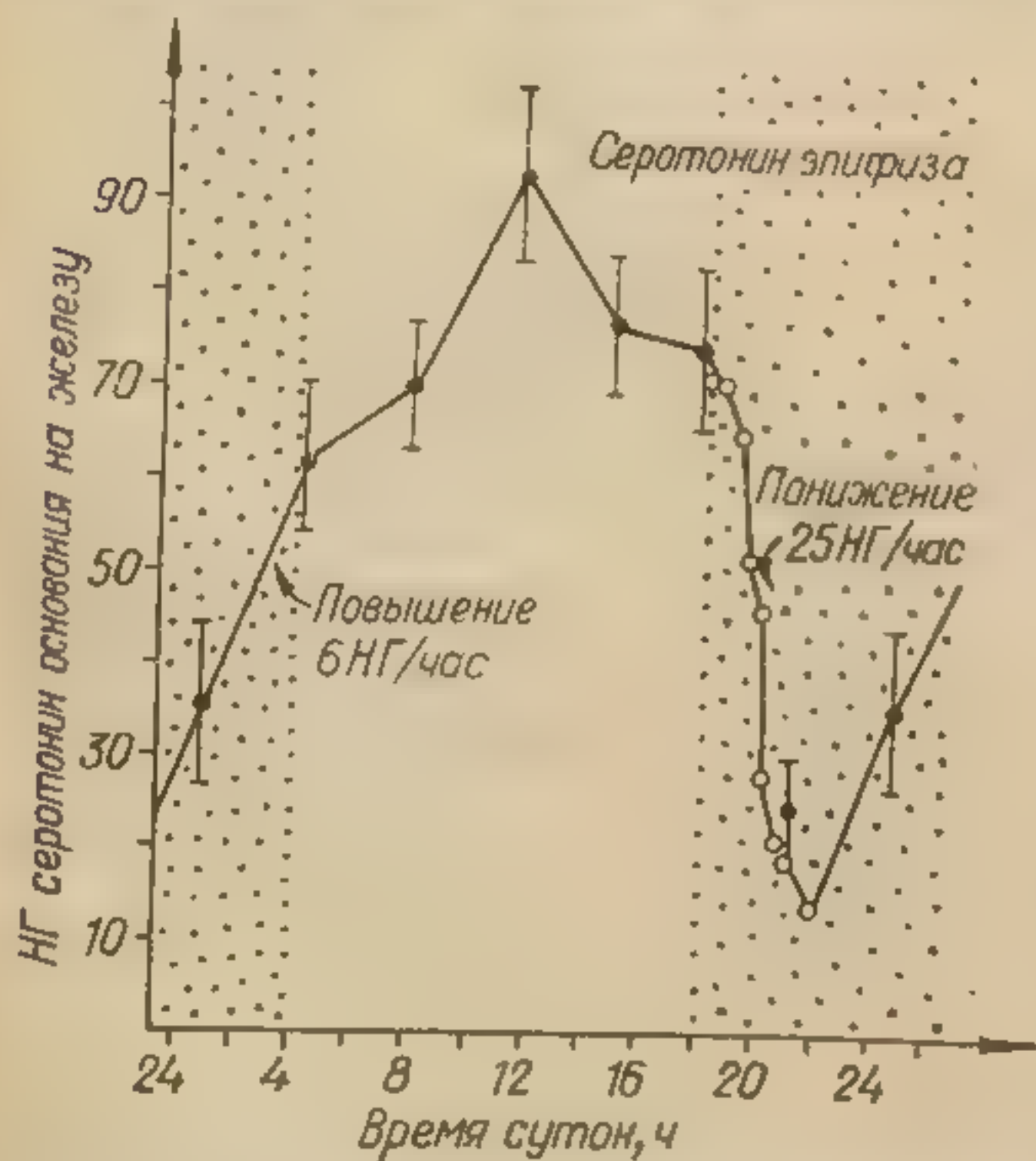


Рис. 8. Суточный ритм содержания серотонина в эпифизе взрослых самцов крыс ($M \pm m$) (по Quay, 1963).

Ритмические изменения уровня эпифизарного серотонина присущи не только крысам. Аналогичные данные были получены на приматах. Например, у обезьян, находящихся в стандартных условиях освещения, наибольшее содержание серотонина обнаруживается к концу светлого периода суток. Ночью же уровень этого амина падает, составляя всего 1/4 его содержания в дневное время (Quay, 1966).

Интересно отметить, что в отличие от серотонина, уровень норадреналина постепенно нарастает в темноте, а с наступлением светлого

периода
Wurtman.
после
Ритм же сер
этого ритм и
ных яблок
(Snyder и др.)
большое вл
Так, ночное
Snyder и др.
удлинением
в течение 1
ное повыше
1964; Snyder
синтеза сер

Факты,
светового
Более того,
ляется сниж
ковидной
зирует не
ценности
ночью, а д
оказывается
центрация
Следовательно
ноты суточ
наступает
колебаний
щения про
эксперимен
рез 6 дней

Ритмич
эпифизарно
разных пр
что днем п
серотонина
также, что
наковые ус
на или дл
опытами б
симность сер
в синтезе
изменений
триптофана
за серотони
и др., 196
телей прив
этого биог

го периода суток, наоборот, падает до $1/3$ его содержания ночью (Wurtman, Axelrod, 1966). Как полагают, ритмнорадреналина экзогенный, поскольку он полностью зависит от условий освещенности. Ритм же серотонина в значительной степени эндогенный, поскольку этот ритм не исчезает в течение двух недель после энуклеации глазных яблок или содержания крыс в условиях постоянной темноты (Snyder и др., 1965). Тем не менее, на ритм серотонина оказывает большое влияние изменение условий освещенности внешней среды. Так, ночное понижение содержания серотонина у крыс (Quay, 1963; Snyder и др., 1965) и обезьян (Quay, 1966/1967) можно блокировать удлинением светлого периода на 4 ч. При непрерывном освещении в течение 1—3 недель в эпифизах животных происходит значительное повышение 5-окситриптофандекарбоксилазы (Snyder, Axelrod, 1964; Snyder и др., 1964), что должно сопровождаться усилением синтеза серотонина.

Факты, приведенные выше, свидетельствуют о важной роли светового периода в регуляции уровня эпифизарного серотонина. Более того, было установлено, что освещенность внешней среды является синхронизатором ритма колебаний уровня серотонина в шишковидной железе (Snyder и др., 1967). Причем этот ритм синхронизирует не просто свет, а ритмическое чередование периодов освещенности и темноты. Если в течение 9 дней освещать животных ночью, а днем содержать их в темноте, то содержание серотонина оказывается максимальным уже не днем, а ночью. Днем же концентрация этого амина в эпифизе становится минимальной (рис. 9). Следовательно, при изменении времени освещения и времени темноты суточный ритм в содержании серотонина сохраняется, однако наступает полная его реверсия. Такая перестройка ритмических колебаний концентрации серотонина при изменении времени освещения происходит постепенно и, как показали соответствующие эксперименты, полностью заканчивается через 6 дней (Snyder и др., 1967).

Ритмические колебания в содержании эпифизарного серотонина могут зависеть от разных причин. Можно представить себе, что днем при освещении образуется больше серотонина, чем ночью в темноте. Возможно также, что днем и ночью создаются неодинаковые условия для связывания серотонина или для его выделения. Специальными опытами была исключена возможная зависимость серотонинового ритма от изменений в синтезе самого амина в эпифизе или от изменений условий транспорта аминокислоты триптофана в места внутриклеточного синтеза серотонина (Snyder, Axelrod, 1965; Snyder и др., 1967). Поэтому внимание исследователей привлекла другая сторона в обмене этого биогенного амина — его разрушение.

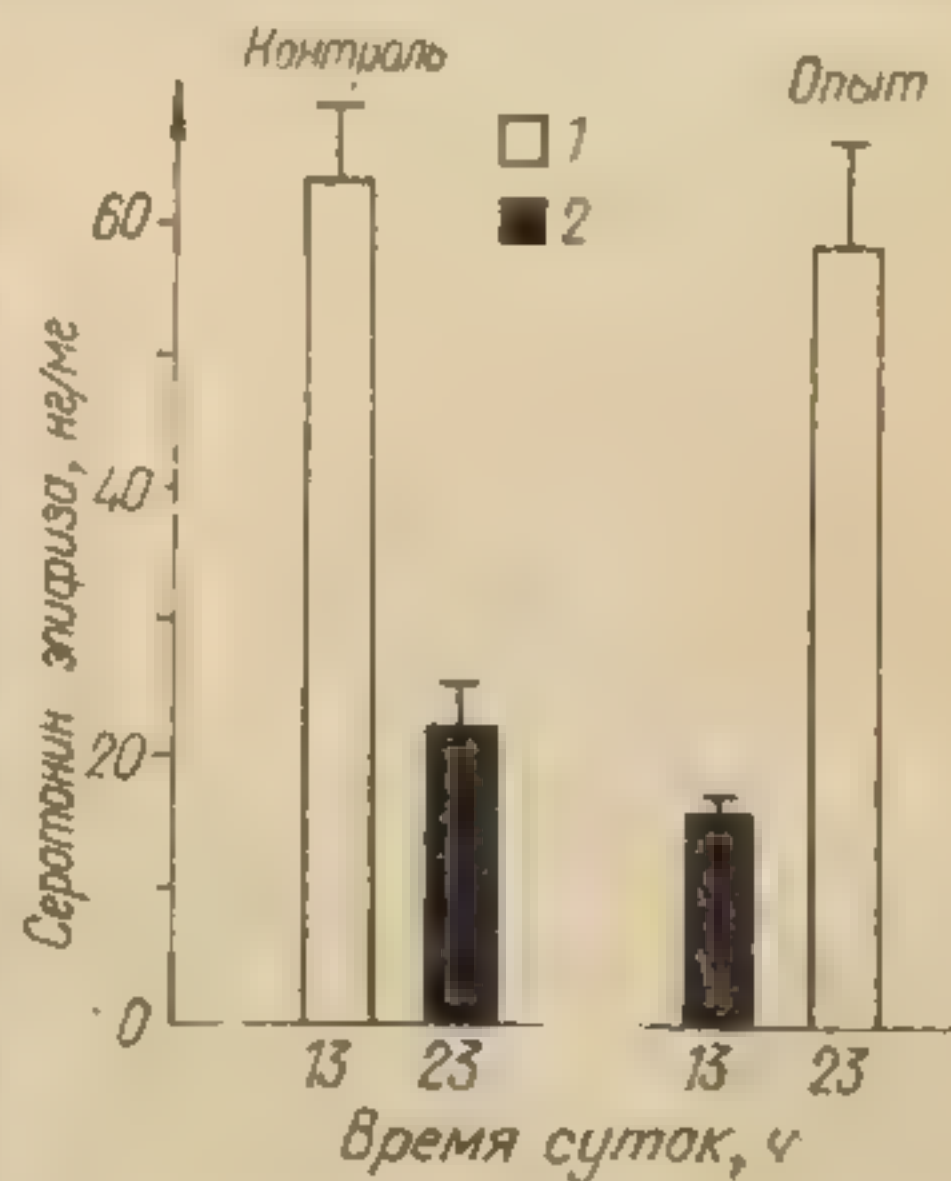


Рис. 9. Влияние извращения светового режима на суточный ритм серотонина в эпифизе ($M \pm m$) (по Snyder и др., 1967).
1—свет; 2—темнота.

Было обнаружено, что введение за 12—24 ч до умерщвления животных, находившихся предварительно в течение 7 дней в условиях ритмического фотопериода, ингибитора моноаминоксидазы — β -фенилизопропилгидразина (5 мг/кг) достоверно не изменило содержания серотонина в эпифизе крыс, убитых в 13 ч. В то же время введение β -фенилизопропилгидразина полностью препятствовало ночному падению уровня серотонина. Эти результаты дали авторам основание полагать, что ритм эпифизарного серотонина зависит от перевода этого амина почью из связанной формы в доступную для деятельности моноаминоксидазы (Snyder, Axelrod, 1965; Snyder и др., 1967).

Тем не менее имеются данные, противоречащие такой точке зрения. Так, например, дневного повышения уровня серотонина не наступало, если β -фенилизопропилгидразин (8 мг/кг) вводился за 15—18 ч до забоя животных. Однако его введение днем за 45 мин до декапитации повышало содержание серотонина приблизительно на 30% (Quay, Halevy, 1962). Сходные результаты получили и другие исследователи: трехкратное введение паргиллина (75, 25, 25 мг/кг) увеличивало днем содержание серотонина в эпифизах крыс на 30% (Neff и др., 1969). Более того, на фоне снижения резервном содержания серотонина на 60%, введение пипаламида (100 и 200 мг/кг с 24-часовым интервалом) вызывало днем вновь накопление серотонина в железе, а гистохимические исследования показали, что в нервных окончаниях опять появлялась флюоресценция желтого цвета, свидетельствующая о накоплении именно серотонинсодержащих гранул (Bertler и др., 1964).

Таким образом, циркадный ритм эпифизарного серотонина нельзя, очевидно, объяснить только его разрушением в большей или меньшей степени моноаминоксидазой. Сейчас имеются данные, дающие основание полагать, что в значительной степени суточные колебания в уровне серотонина связаны с его ролью как источника синтеза мелатонина и соответственно с суточными колебаниями мелатонина.

Изменение уровня мелатонина

Содержание мелатонина находится под регулирующим влиянием внешнего освещения, изменяясь ритмично, причем в том же ритме, что и содержание серотонина и ферментов, участвующих в его синтезе. Однако концентрация мелатонина в эпифизе изменяется в течение суток прямо противоположно уровню серотонина. Если содержание предшественника мелатонина максимально в дневные часы, то концентрация мелатонина достигает своего пика ночью (Quay, 1963; Lynch, 1971).

Постоянное освещение взрослых крыс в течение 3—7 дней снижает в эпифизе уровень мелатонина, причем тем больше, чем продолжительнее было освещение. Наоборот, помещение таких живот-

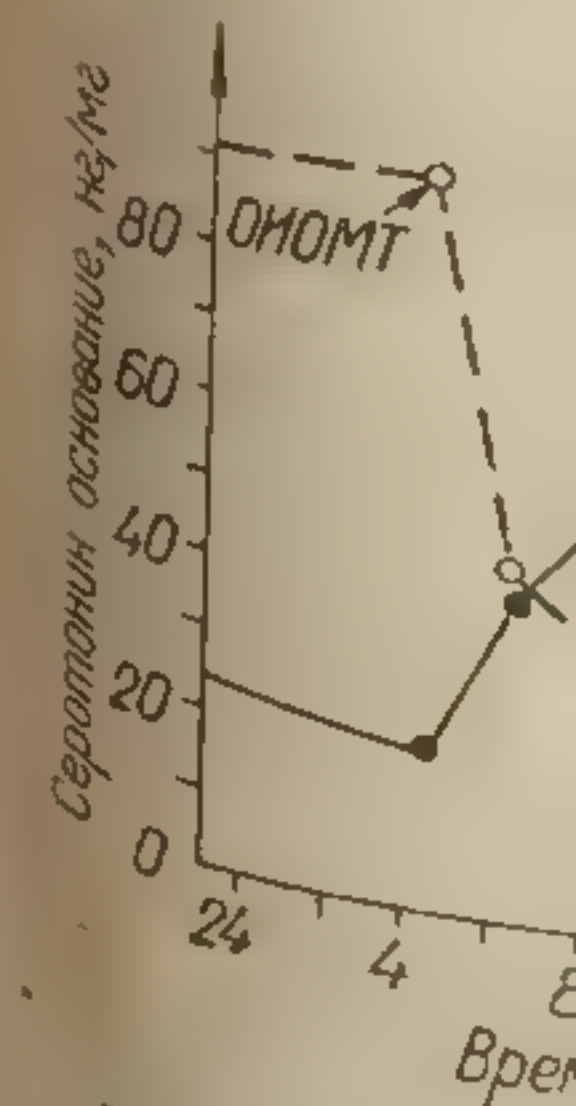


Рис. 10. Суточные колебания концентрации серотонина в эпифизе крыс (ОНОМТ — оптический метод).

ных в условиях постоянной темноты сопровождается значительным повышением его концентрации (Tomatis, Orias, 1967).

Циклические изменения в уровне мелатонина связаны с разной интенсивностью его синтеза из серотонина, более высокой ночью и низкой днем. Различная же интенсивность синтеза обусловлена тем, что активность участвующих в нем ферментов также зависит от освещенности. Так, активность серотонин-*N*-ацетилтрансферазы в эпифизах крыс ночью в темноте увеличивается, в 15—30 раз превышая дневную. Недавно показано, что для осуществления этого циркадного ритма необходима целостность нервных связей ретины с супрахиазматическим ядром гипоталамуса (Moore, Klein, 1974). Серотонин-*N*-ацетилтрансфераза чрезвычайно быстро реагирует на ингибитор, каким является для нее свет (Klein, Weller, 1970; Klein и др., 1971; Ellison и др., 1972). Включение освещения ночью почти мгновенно вызывает резкое падение ее активности. Уже через 3 мин после начала освещения животных происходит двукратное, а через 10 мин — двенадцатикратное падение активности серотонин-*N*-ацетилтрансферазы. Соответственно меняется количество первого продукта превращения серотонина — *N*-ацетилсеротонина: его концентрация, составляющая в течение ночи 40 мкМ, днем падает до 4 мкМ (Klein, Weller, 1972).

Отчетливые суточные изменения происходят и в активности другого фермента — оксинидол-*O*-метилтрансферазы, превращающей *N*-ацетилсеротонин уже в мелатонин. Активность оксинидол-*O*-метилтрансферазы изменяется ритмически каждые 24 ч, также повышаясь в темноте и падая на свету. Такие данные получены на крысах (Quay, 1963; Wurtman, Axelrod, Phillips, 1963; Axelrod и др., 1965), хомяках (Anton-Tay, Wurtman, 1968) и обезьянах (Quay, 1966) (рис. 10). У крыс, которые содержались в темноте в течение 6 дней,

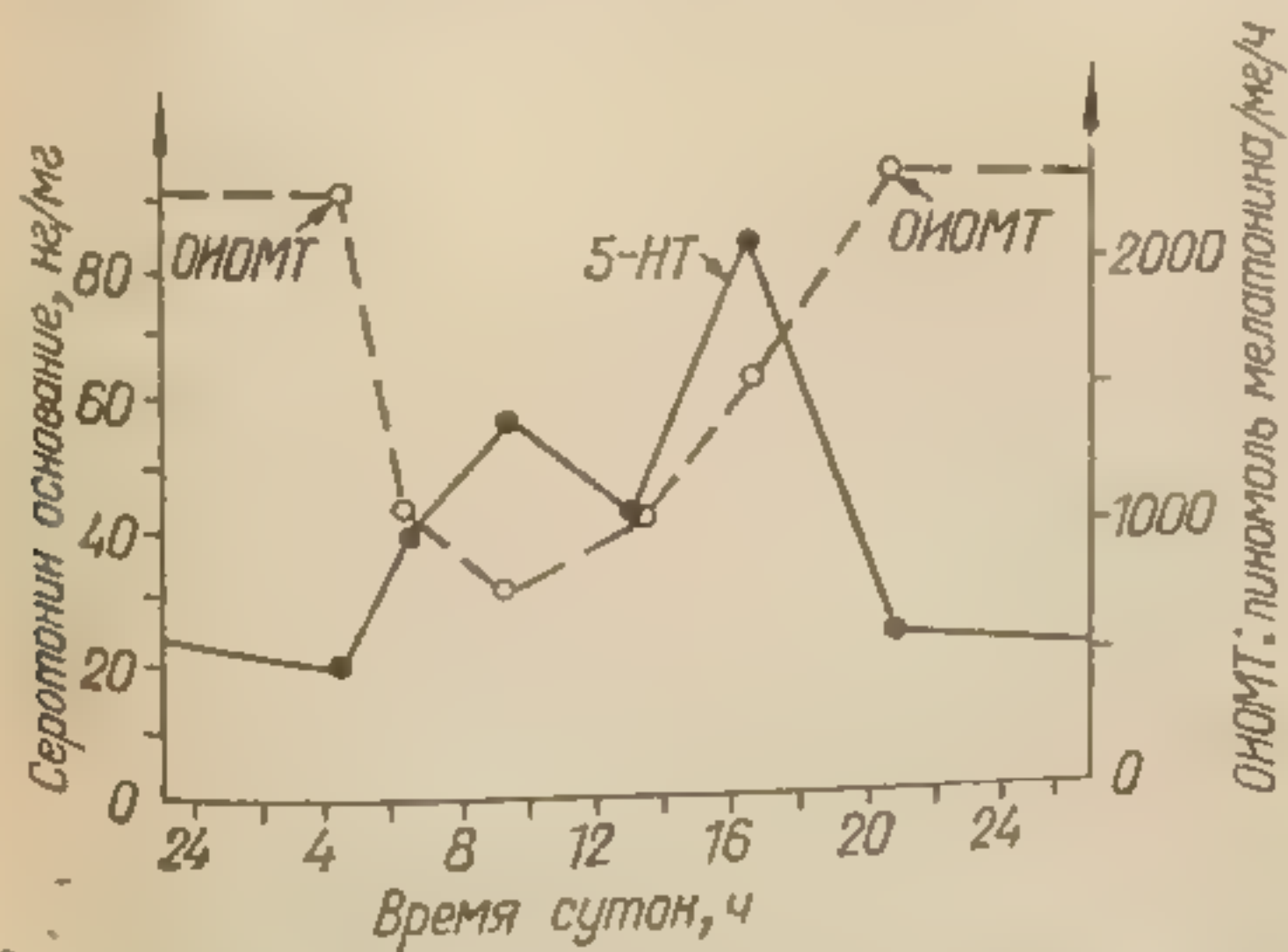


Рис. 10. Суточный ритм концентрации серотонина (5-НТ) и активности оксинидол-*O*-метилтрансферазы (ОИОМТ) в эпифизах макаков резусов (по Quay, 1966).

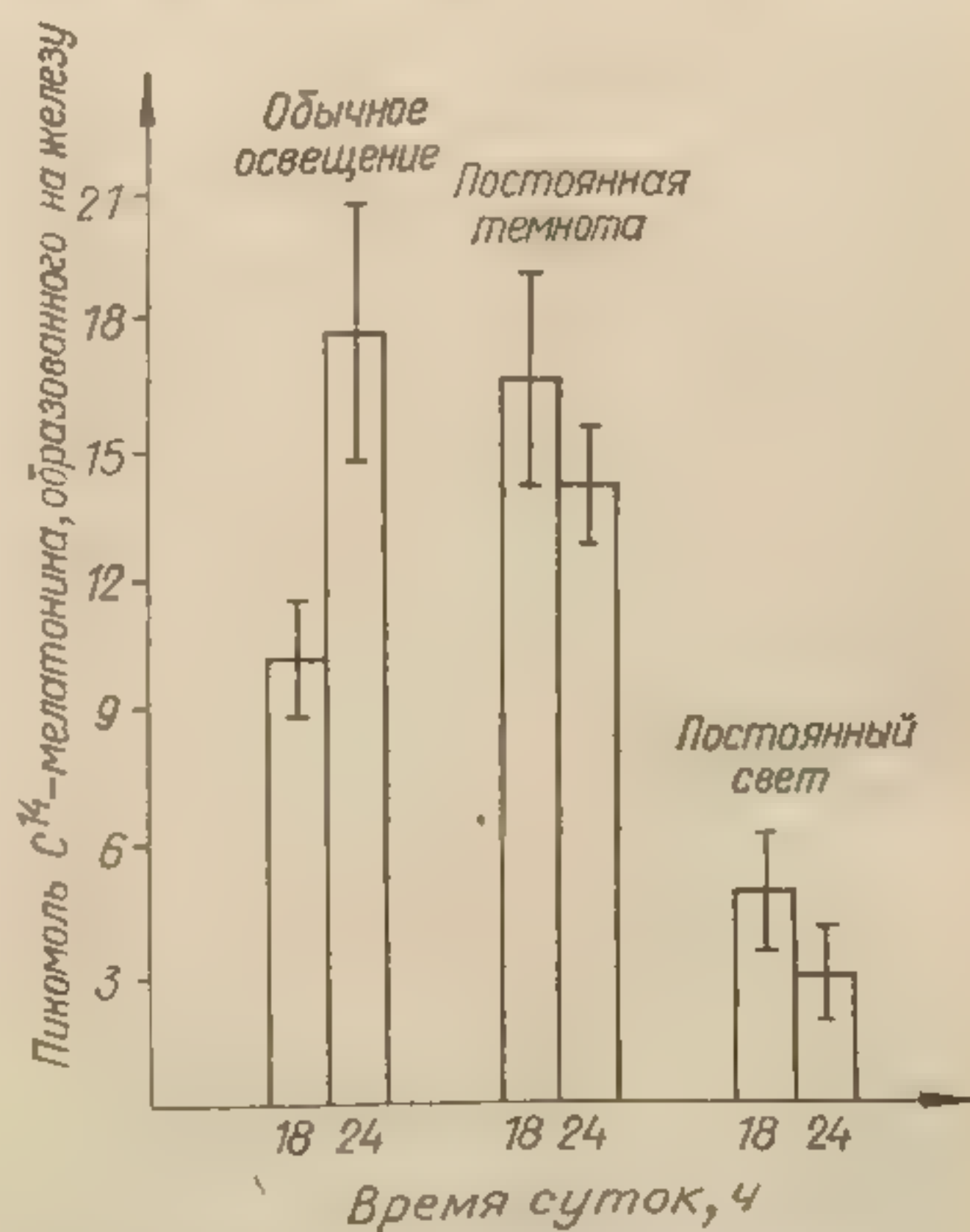


Рис. 11. Влияние постоянного освещения или темноты на суточную активность оксинидол-*O*-метилтрансферазы эпифиза ($M \pm m$) (по Axelrod и др., 1965).

активность этого фермента была в 3—10 раз выше, чем у крыс, находившихся такое же время при постоянном освещении (Axelrod и др., 1965) (рис. 11). Причем в этом эффекте существенную роль играет стимуляция темнотой синтеза ферментного белка, так как введение пуромидина крысам блокирует ночное повышение активности оксиндол-О-метилтрансферазы (Wurtman и др., 1968). Показано, что активность оксиндол-О-метилтрансферазы зависит также от длины световой волны (Cardinali и др., 1972).

Таким образом, механизм, посредством которого фотопериодизм изменяет концентрацию мелатонина, пока еще изучен недостаточно, однако понижение концентрации гормона при постоянном освещении, по-видимому, может быть следствием понижения синтеза мелатонина, поскольку свет может действовать избирательно, угнетая активность как серотонин-*N*-ацетилтрансферазы, так и оксиндол-О-метилтрансферазы. (Wurtman, Axelrod, Phillips, 1963; Tomatis, Orias, 1967). Полагают, что угнетающее влияние света и стимулирующее действие темноты на активность оксиндол-О-метилтрансферазы может рассматриваться как проявление особого нейроэндокринного механизма регуляции (Wurtman, Axelrod, Phillips, 1963).

ПУТИ ВЛИЯНИЯ СВЕТА НА СЕРОТОНИН И МЕЛАТОНИН ЭПИФИЗА

Многими авторами было установлено, что свет осуществляет свое синхронизирующее влияние на серотониновый и мелатониновый ритм в эпифизе через определенные пути, в состав которых входят симпатические волокна и ретина глаза.

После двустороннего удаления верхних шейных ганглиев (Snyder и др., 1967) или пересечения их преганглионарных волокон (Snyder и др., 1965) в эпифизе исчезают суточные колебания в содержании серотонина. К аналогичным результатам приводит также двусторонняя перерезка медиального пучка переднего мозга на уровне латерального гипоталамуса (Axelrod и др., 1966). Однако в этих условиях потеря ритмических изменений содержания серотонина происходит не из-за перерезки медиальных пучков переднего мозга как таковых, а из-за перерезки волокон нижних добавочных оптических трактов, которые, как упоминалось выше, проходят в латеральном гипоталамусе вместе с волокнами медиального пучка переднего мозга.

Как уже говорилось, дополнительное четырехчасовое освещение блокирует ночное падение уровня эпифизарного серотонина. Тем не менее такое освещение слепых взрослых крыс не препятствует обычному ночному снижению концентрации серотонина (Snyder и др., 1965). Эти данные свидетельствуют о том, что у взрослых животных свет осуществляет свое влияние только через сетчатую оболочку глаза.

В отличие
фотопериод
ритмически
железе. Ци
у 20-дневн
освещеннос
содержатся
факты наво
вуют иные
освещеннос
крысят, вк

Регули
и фермент
ми же путя
концентра
рует падени
ное световы
Содержание
же содержа
дается спус
дол-О-метил

Наоборо
воздается
действие осв
перезкой ме
ного гипота
поталамуса
оксиндол-О

Информ
сопровождат
сферазы, до
тические вол
на обычном
верхние шей
зывала по
(табл. 6).

Таким о
менение кон
синтезе рег
внешней сре
и симпатичес

Однако
не может сч
сложнее, чем
Например, б
новременном
щели в тече
чем когда у
ганглии. Пр

В отличие от половозрелых крыс в первое время после рождения фотопериодизм, очевидно, не играет существенной роли в регуляции ритмических колебаний в содержании серотонина в шишковидной железе. Циркадный ритм этого амина обнаруживается не только у 20-дневных крысят, находившихся в условиях обычной суточной освещенности, но и у 5—20-дневных животных, которые от рождения содержатся в условиях постоянной темноты (Illnerova, 1971). Эти факты наводят на мысль о том, что у крыс такого возраста существуют иные механизмы регуляции циркадного ритма серотонина и что освещенность внешней среды лишь постепенно, по мере развития крысят, включается в его регуляцию.

Регулирующее влияние фотопериодизма на уровень мелатонина и ферментов, участвующих в его синтезе, передается, видимо, теми же путями, что и стимулы, приводящие к изменению в эпифизе концентрации серотонина. Энуклеация обоих глазных яблок блокирует падение мелатонина в шишковидной железе крыс, обусловленное световым воздействием (Wurtman, Axelrod, Chu, Fischer, 1964). Содержание хомяков на свету после энуклеации глазных яблок или же содержание зрячих животных в постоянной темноте сопровождается спустя 28 дней удвоением в эпифизах активности оксинидол-О-метилтрансферазы (Anton-Tay, Wurtman, 1968).

Наоборот, постоянная экспозиция самок крыс на свету сопровождается падением в эпифизе активности этого фермента. Такое действие освещения блокируется предварительной двусторонней перерезкой медиального пучка переднего мозга на уровне латерального гипоталамуса. В то же время повреждение медиального гипоталамуса или хвостатого ядра не изменяют обычной реакции оксинидол-О-метилтрансферазы на свет (Wurtman и др., 1967).

Информация об изменении степени освещенности внешней среды, сопровождающаяся изменением активности оксинидол-О-метилтрансферазы, достигает эпифиза через верхние шейные ганглии и симпатические волокна. Это показано в опытах на крысах, содержащихся на обычном световом режиме, у которых были удалены глаза или верхние шейные ганглии. У таких животных темнота уже не вызывала повышения активности оксинидол-О-метилтрансферазы (табл. 6).

Таким образом, большинство исследователей полагает, что изменение концентрации мелатонина и фермента, участвующего в его синтезе регулируется ритмическими изменениями освещенности внешней среды. Эти сигналы достигают эпифиза через ретину глаза и симпатические шейные ганглии.

Однако вопрос о путях влияния света на синтез мелатонина не может считаться полностью решенным. Видимо, он значительно сложнее, чем представляется при анализе указанных выше работ. Например, было обнаружено (Tomatis, Orias, 1967), что при одновременном удалении глаз и шейных ганглиев и постоянном освещении в течение трех суток содержание мелатонина в эпифизе выше, чем когда удаляются только глаза, или только верхние шейные ганглии. Причем уровень мелатонина при постоянном освещении

Таблица 6

Влияние ослепления или удаления верхних шейных ганглиев на суточные колебания активности оксииндол-О-метилтрансферазы в эпифизе крыс (по Axelrod и др., 1965)

Группы крыс были ослеплены или у них были удалены верхние шейные ганглии. Спустя неделю животные были забиты в 18 ч или в полночь, и в эпифизах определена активность оксииндол-О-метилтрансферазы. Результаты выражены в микромолях мелатонина, образовавшегося в эпифизе за 1 ч, \pm т.

Воздействие	Активность оксииндол-О-метилтрансферазы	
	18 ч	24 ч
Контроль	12,3 \pm 1,4	20,5 \pm 1,5*
Ганглиоэктомия	12,6 \pm 3,3	11,7 \pm 2,6
Контроль	17,7 \pm 5,1	45,9 \pm 4,3**
Ослепление	25,5 \pm 2,1	27,9 \pm 2,7

* $P < 0,01$ (по сравнению с 18 ч).

** $P < 0,001$ (по сравнению с 18 ч).

на фоне одновременного удаления глаз и шейных симпатических узлов повышен в такой же степени, как и у интактных крыс, содержащихся в постоянной темноте. Таким образом, одновременное удаление глаз и шейных ганглиев сопровождается однонаправленными и дополняющими друг друга эффектами. Авторы приходят к заключению, что такого потенцирования эффекта повышения концентрации мелатонина в эпифизе не наблюдалось, если бы эти две проводящие световые сигналы системы имели бы общие анатомические пути.

Накапливающиеся факты заставляют задуматься не только о путях влияния света на обмен мелатонина, но и о значении в этом процессе одного из универсальных свойств животного организма — двигательной активности. Так, в опытах Ральфа с соавторами (Ralph и др., 1971) предварительно прирученные к бегу в колесе белые крысы помещались в условия постоянного освещения, постоянной темноты или ослеплялись. Оказалось, что в эпифизах слепых или содержащихся в темноте животных существовал особый ритм в уровне мелатонина, связанный с двигательной активностью. После пробежек в колесе содержание мелатонина в эпифизе было во много раз выше, чем во время покоя. Такой ритм отсутствовал у особей, содержащихся при постоянном освещении. Эти опыты наводят на мысль о том, что ритмические изменения в синтезе мелатонина находятся не только под регулирующим влиянием суточного фотопериодизма, но и обусловлены врожденным эндогенным ритмом, связанным с образом жизни животного. Во всяком случае известно, что в отличие от крыс, ведущих в основном ночной образ жизни, у петухов повышение активности фермента, синтезирующего мелатонин, происходит на свету (Wurtman и др., 1963).

СИСТЕ
НОЛО

Изучени

половые же
блемы регул
1967; Flerkø
моно-, поли
бенностями
щих со спол
ней мере, д
гонадотрофи
в активност
щего и люте

Изучени

личия в регу
хотя у самцо
ется циклич
находят при
цов циклич
видимому, н
личением из
1967). Друг
различных с
трофных фу
независимо с
полностью
менников, н
Halász, 1969
вырабатываю
только за по
стимулирую
в их цикличе
щим первичн
нервной сист
ческой зоны

Изучени
функциям го
гими эндокр
физом и над

Все сказа
и нередко п
к роли биог
в регуляции
интерес к эти
проблеме.

СИСТЕМА ГИПОТАЛАМУС — ГИПОФИЗ — ПОЛОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Изучение влияния серотонина и мелатонина на систему гипофиз — половые железы значительно затрудняется сложностью самой проблемы регуляции половых желез (Сентаготан и др., 1965; Davidson, 1967; Flerkò, 1967; Савченко, 1967; Аленин, 1971): существование моно-, полиэстричных животных и приматов с присущими им особенностями половых цирканых ритмов, существование млекопитающих со спонтанной и индуцированной овуляцией, наличие по крайней мере, двух для мужских и трех для женских половых желез гонадотрофных гормонов гипофиза, непосредственно участвующих в активности гонад — фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и лютеотрофного (пролактина).

Изучение осложняют немногочисленные, но значительные различия в регуляции функций семенников и яичников. Так, например, хотя у самцов и самок секреция гонадотрофных гормонов осуществляется циклически, в этом процессе в зависимости от пола животного находят принципиальное различие. Заключается оно в том, что у самцов цикличность в секреции гонадотрофных гормонов связана, по видимому, не с изменениями в их соотношении, как у самок, а с увеличением или уменьшением выделения этих гормонов (Davidson, 1967). Другим примером половых различий может служить роль различных отделов гипоталамической области в регуляции гонадотрофных функций гипофиза. Гипофизотрофная зона гипоталамуса, независимо от любых приходящих к ней нервных импульсов, почти полностью поддерживает нормальную структуру и функцию семенников, но не яичников (Halász, Pupp, 1965; Halász, Gorski, 1967; Halász, 1969). В отличие от самцов у самок гипофизотрофная зона, вырабатывающая гонадотрофные рилизинг — факторы, ответственна только за поддержание тонической базальной секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Изменения же в их циклическом выделении осуществляются благодаря модулирующим нервным влияниям вышерасположенных отделов центральной нервной системы и, прежде всего, переднего гипоталамуса и преоптической зоны (Halász, Gorski, 1967; Flerkó, 1968).

Изучение регулирующих механизмов, имеющих отношение к функциям гонад, затрудняется их тесными взаимоотношениями с другими эндокринными железами, в первую очередь, очевидно, с эпифизом и надпочечниками.

Все сказанное выше объясняет в какой-то мере противоречивость и нередко недостаточную определенность сведений, относящихся к роли биогенных аминов, в частности серотонина и мелатонина, в регуляции гипофизарно-полового комплекса, несмотря на большой интерес к этим вопросам и буквально поток работ, посвященных этой проблеме.

А. СЕРОТОНИН

ВЛИЯНИЕ ВЕЩЕСТВ, МЕНЯЮЩИХ ОБМЕН И ТКАНЕВОЙ УРОВЕНЬ СЕРОТОНИНА

Если серотонин способен участвовать в регуляции гонадотрофных функций гипофиза, изменение его обмена должно проявиться на состоянии половой системы. Выше уже говорилось о способах влияния на обмен серотонина. Ряд таких воздействий не может рассматриваться как специфичные для серотонина. Мы имеем в виду применение таких препаратов, как резерпин и ингибиторы моноаминоксидазы, которые изменяют тканевой уровень не только серотонина, но и катехоламинов. Нередки случаи, когда одни исследователи, применяя эти препараты, делают вывод о роли в регуляции той или иной эндокринной железы катехоламинов, тогда как другие на основании по существу аналогичных экспериментов приходят к заключению о роли серотонина. Такая же противоречивость в выводах имеет место в работах тех авторов, которые основываются на изменении в головном мозге активности моноаминоксидазы. Поэтому результаты, полученные при изучении активности моноаминоксидазы либо применении ее ингибиторов или резерпина, нуждаются в более прямых доказательствах роли серотонина. Тем не менее работы подобного рода представляют известный интерес в плане выявления моноаминовых механизмов в регуляции системы гипофиз—половые железы.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Еще в середине прошлого десятилетия изучалась активность моноаминоксидазы в различных участках головного мозга в сопоставлении с фазами эстрального цикла. Такие исследования показали, что в гипоталамусе по сравнению с миндалевидным комплексом и корой головного мозга активность этого фермента наибольшая, и в течение эстрального цикла именно в гипоталамусе происходят наиболее выраженные изменения активности моноаминоксидазы (Kobayashi и др., 1964). Ее активность была наименьшей в диэструсе и прогрессивно увеличивалась к эструсу. Наибольшая активность моноаминоксидазы определялась в стадию течки (Zolovick и др., 1966). Сходные результаты получили Камбери и Данхоф (Kamberi, Danhof, 1968), которые кроме того обнаружили, что циклические изменения присущи разным отделам гипоталамуса — переднему, среднему и заднему.

Таким образом, в ряде работ установлено изменение активности гипоталамической моноаминоксидазы в течение эстрального цикла. Однако трактуется этот факт различными исследователями по-разному. Так, обсуждая полученные результаты и сопоставляя их с рядом литературных данных Камбери и Кобаяши (Kamberi, Kobayashi, 1970) полагают, что в регуляции процессов овуляции принимают

участие адренергические механизмы, в то время как Золовник с соавторами (Zolovick и др., 1966) считают, что изменения активности моноаминоксидазы укладываются в представление о способности серотонина угнетать секрецию лютеинизирующего гормона. Такая же неопределенность представлений о роли отдельных моноаминов остается после ознакомления с результатами исследований, в которых для анализа применялись ингибиторы моноаминоксидазы.

Сам факт угнетения ингибиторами моноаминоксидазы овуляции можно считать достаточно твердо установленным. Он был показан многими исследователями как по отношению к спонтанной овуляции, так и к овуляции, индуцированной введением сыворотки жеребых кобыл (СЖК). В отношении же того, какие из биогенных аминов ответственны за это угнетение, данные, полученные разными исследователями, как и выводы, которые при этом делались, удивительно разноречивы.

Так, в опытах Яйтли с соавторами (Jaitly и др., 1967) введение производных фенелзина неполовозрелым крысам оказывало ингибирующее действие на овуляцию, вызванную у таких животных предварительным введением СЖК. Аналогичный эффект вызывали серотонин (15 или 100 мг/кг) и адреналин (0,2 или 0,6 мг/кг). Однако на фоне гипофизэктомии моноамины теряли способность угнетать эту индуцированную овуляцию, в то же время ингибиторы моноаминоксидазы по-прежнему блокировали ее. На основании этих опытов сделано заключение о том, что хотя катехоламины, серотонин и ингибиторы моноаминоксидазы и угнетают овуляцию, механизмы, которыми осуществляется это действие, совершенно различны. По мнению Мейерсона и Сойера (Meyerson, Sawyer, 1968), влияние ингибитора моноаминоксидазы паргиллина не связано с повышением уровня моноаминов. К этому выводу авторы пришли после того, как они не смогли отметить какого-либо влияния на угнетающую овуляцию эффект паргиллина или 5-окситриптофана, или ДОФА.

В то же время при сопоставлении угнетающего овуляцию эффекта разных доз ингибиторов моноаминоксидазы с вызываемым ими повышением тканевого уровня серотонина и норадреналина Аллева с соавторами (Alleva и др., 1966) приходят к выводу, что угнетение овуляции является скорее следствием увеличения в головном мозге содержания серотонина, чем катехоламинов. Этому заключению соответствуют результаты исследований, проведенных на неполовозрелых крысах, получавших СЖК. Как известно, гонадотрофин, содержащийся в СЖК, вызывает у неполовозрелых животных преждевременное развитие генитального аппарата и овуляцию. Введение таким животным ингибиторов моноаминоксидазы блокировало овуляцию. Этот угнетающий эффект был связан с повышением в головном мозге уровня серотонина и не изменялся при увеличении в центральной нервной системе содержания катехоламинов (Kordon и др., 1968). В дальнейших исследованиях была сделана попытка найти анатомический уровень, связанный с влиянием серотонина на овуляцию, вызванную у неполовозрелых животных введением СЖК (Kordon, 1969).

Было установлено, что локальное введение 75 мкг иналамида во время критического периода угнетает в описанных выше условиях овуляцию и лютеинизацию яичников только в тех случаях, когда препарат вводится в медиально-базальную часть серого бугра — от аркуатных ядер до преаммилярной области. Когда же иналамид инъецировали в участки латеральнее средней части более чем на 0,5 мм или дорсальнее указанных координат, частота или интенсивность овуляции не изменялась. Введение препарата непосредственно в гипофиз было также неэффективным. То, что это влияние связано именно с серотонином, было показано в опытах, в которых блокирование синтеза серотонина *p*-хлорфенилаланином (400 мг/кг) препятствовало в значительной степени угнетающему влиянию локально вводимого иналамида и восстанавливало овуляцию. В то же время предварительное угнетение синтеза катехоламинов с помощью α -метил-*p*-тирозина (300 мг/кг) не оказывало на фоне иналамида существенного влияния на овуляцию. Эти данные необычайно интересны, так как здесь экспериментально получено блокирование овуляции при локальном изменении уровня серотонина в гипофизотрофной зоне, однако, они находятся в противоречии с результатами исследований других авторов (Corroia и др., 1966; Lippmann, 1968), которые обнаружили зависимость овуляции в сходных условиях опытов от уровня катехоламинов мозга. Возникшее противоречие Кордои (Kordon, 1969) пытается объяснить способом введения ингибитора синтеза катехоламинов. В отличие от других исследователей, вводивших α -метил-*p*-тирозин внутривенно, он вводил препарат через рот, полагая, что это в значительной степени препятствует побочным токсическим эффектам, и не получил никакого влияния α -метил-*p*-тирозина на действие ингибиторов моноаминоксидазы.

Применяя в своих исследованиях на хомяках ингибиторы моноаминоксидазы отдельно или в сочетании с блокатором синтеза норадреналина α -метилтирозином Липпман (Lippmann, 1968) пришел к заключению, что как норадреналин, так и серотонин — оба способны принимать участие в регуляции секреции гонадотрофных гормонов гипофиза. Он полагает, что в регулирующих влияниях этих моноаминов решающими являются не абсолютные концентрации, а соотношения между ними.

Свойство понижать в плазме периферической крови уровень лютеинизирующего гормона и пролактина (Donoso и др., 1971) дает основание ожидать, что ингибиторы моноаминоксидазы могут нарушать течение беременности. И действительно, в свое время было показано, что фенелзин и ряд его производных обладают отчетливо выраженной способностью прерывать 7—10-дневную беременность у мышей (Poulson, Robson, 1964; Jaitly и др., 1968).

Резерпин

Влияние резерпина проявляется, главным образом, на лютеинизирующей фазе эстрального цикла. Его многократное введение приводит к развитию состояния ложной беременности — длительного

диэструса (Khazan и др., 1960; Benetato и др., 1967). При гистологическом изучении яичников таких крыс было отмечено отсутствие зрелых фолликулов и наличие желтых тел. Последние внешне, как и матка этих животных, выглядят как в период лактации. У самцов обнаруживаются атрофические изменения в семенниках, семенных пузырьках и простате (Khazan и др., 1960).

Однократное введение резерпина также может блокировать эстральный цикл, если препарат вводится в дозах 0,75—1,5 мг/кг в первый день диэструса. У таких животных развивается состояние длительного диэструса, которое продолжается в течение 13 дней (Coppola и др., 1965; Kisch, 1971). По мнению авторов (Coppola и др., 1965), резерпин вызывает развитие ложной беременности благодаря действию на порадреналин головного мозга.

Угнетающе действует резерпин и на овуляцию. Это впервые обнаружили Барраклоу и Соьер (Barraclough, Sawyer, 1957). Как уже давно известно, у крыс в фазу проэструса имеется так называемый «критический период», в который происходит выброс определенного количества лютеинизирующего гормона, вызывающего спустя 10—11 ч овуляцию. Агенты, которые блокируют овуляцию, оказываются активными только при введении перед этим критическим периодом. Их применение в более поздние часы не препятствует выбросу лютеинизирующего гормона из гипофиза и, следовательно, наступлению овуляции (Everett, 1956).

Однократное подкожное введение крысам резерпина до начала критического периода в дозе 5 мг/кг практически полностью блокирует овуляцию, а в дозе 1 мг/кг угнетает ее на 50% (Meyerson, Sawyer, 1968). Ингибирующий эффект резерпина отмечен и на искусственно стимулируемую введение СЖК овуляцию у неполовозрелых мышей (Coppola и др., 1966; Coppola, 1968; France, 1970). Длительное введение резерпина оказывает ингибирующее влияние на половую сферу и у приматов. Так, его ежедневные введения обезьянам в дозе 1 мг/кг в течение более 100 дней сопровождались угнетением менструации и блокированием овуляции (De Feo, Reynolds, 1956).

Длительное, в течение нескольких месяцев введение резерпина (серпазила) по 1 мг в день вызывает у женщин секрецию молока (Platt, Sears, 1956). Сходные результаты приводит Робинсон (Robinson, 1957). У больных обоего пола, длительно получавших резерпин, отмечалось увеличение размеров молочных желез. Кроме того, у двух из 26 женщин, получавших в течение месяца ежедневно по 0,75—5 мг резерпина, началась секреция молочной железой молокоподобной жидкости.

Этот эффект воспроизведен и в эксперименте. У крольчих внутривенное введение 1 мг/кг резерпина после повторных инъекций эстрадиола сопровождается морфологическими признаками стимуляции альвеолярного аппарата молочной железы и повышения его секреторной активности (Meites, 1957). Автор пришел к заключению, что резерпин вызывает, вероятно, повышение секреции пролактина и других гормонов, ответственных за лактацию. Такое заключение подтверждается опытами, в которых непосредственно в крови опре-

делялась концентрация пролактина. Если в фазу проэструса внутривенно ввести крысам резерпин в дозе 10 мг/кг, то через 30 мин — 4 ч в плазме периферической крови отчетливо повышается уровень пролактина, а его содержание в гипофизе падает (Lu и др., 1970). Связано это с тем, что резерпин понижает в гипоталамусе содержание пролактин-ингибирующего фактора (Ratner и др., 1965).

Доказательством центрального действия являются опыты с локальным введением резерпина в структуры гипоталамуса. Имплантация кристалликов резерпина в заднюю часть срединного возвышения или в преаммилярную область овариэктомированными крольчихам, получавшим эстрадиол, сопровождалась морфологически выявляемыми признаками стимуляции процессов лактации в молочных железах. В гипофизах этих животных содержание пролактина падало. В то же время при имплантации кристалликов резерпина в гипофиз активирующий эффект отсутствовал (Kanematsu, Sawyer, 1963).

Состояние ложной беременности после имплантации микрокристаллов резерпина в базальную часть гипоталамусов крыс было отмечено и в опытах Ван Маанена и Смелика (Van Maanen, Smelik, 1968). Введение ингибитора моноаминоксидазы ипрониазида полностью предотвращало возникновение вызываемых резерпином нарушений эстрального цикла и образование децидуомы. Эти опыты свидетельствуют о том, что в туберальной части гипоталамуса локализован моноаминэргический механизм, возможно, пролактинингибирующей системы. Однако предложенное авторами решение вопроса, какой же из моноаминов составляет этот механизм, очень показательно для иллюстрации того, что опыты с резерпином дают достаточно большую свободу для трактовки получаемых результатов. Так, основываясь на том, что в базальной области гипоталамуса содержится множество дофаминовых нейронов, с одной стороны, и дофаминовые депо опустошаются резерпином, с другой, авторы приходят к заключению об участии в этом процессе именно дофамина. Нет необходимости подчеркивать, что само наличие того или иного типа нейронов еще не является доказательством их участия в физиологическом процессе, не говоря уже о том, что в той же туберальной части гипоталамуса содержатся и норадреналиновые и серотониновые рецепторы. Это-то и заставляет подходить с большой осторожностью к трактовке фактов, полученных с применением резерпина, хотя они и вызывают несомненный интерес.

р-хлорфенилаланин

Относительно влияния ингибитора синтеза серотонина — *р-хлорфенилаланина* на функцию гипофизарно-половой системы в литературе имеются весьма противоречивые сведения. По данным одних авторов, введение *р-хлорфенилаланина* сопровождается признаками активации гипофизарно-полового комплекса. Такие результаты подтверждают точку зрения тех исследователей, которые считают, что

серотонин оказывает ингибирующее влияние на функции гонад (Airaksinen, McIsaac, 1968; Kordon и др., 1968).

В то же время имеются сведения, полученные с помощью применения *p*-хлорфенилаланина, которые противоречат представлению о серотонине как ингибиторе гонадотрофных функций гипофиза, и ряд исследователей рассматривает его в качестве активатора гипофизарно-половой системы (Brown, 1971; Brown, Fawke, 1972; Bliss и др., 1972).

Наконец, имеются данные о том, что у интактных и кастрированных крыс обоего пола само по себе введение *p*-хлорфенилаланина не изменяет в плазме периферической крови содержания гонадотрофных гормонов гипофиза (Donoso и др., 1971).

Противоречивость результатов, полученных рядом исследователей, может иметь разные причины. Например, применение *p*-хлорфенилаланина неодинакового производства и, следовательно, неодинаковое понижение содержания серотонина в головном мозге. Видимо, большую роль играют и условия эксперимента. Так, введение *p*-хлорфенилаланина за три часа до критического периода увеличивает у неполовозрелых самок процент овуляций, вызванных предварительным введением СЖК, тогда как введение ингибитора синтеза серотонина за двадцать часов до начала критического периода оказывает на овуляцию совершенно четкое угнетающее действие. По мнению Кордона и Гловинского (Kordon, Glowinski, 1972), такой парадоксальный эффект *p*-хлорфенилаланина может объяснить противоречия между их данными (Kordon и др., 1968) и результатами исследования Брауна (Brown, 1971), о которых речь шла выше.

Следует также иметь в виду, что *p*-хлорфенилаланин, к сожалению, не может рассматриваться как абсолютно специфический ингибитор синтеза серотонина. Более прямыми доказательствами роли серотонина могут быть, очевидно, результаты, полученные с помощью введения самого амина или предшественника его биологического синтеза — 5-окситриптофана.

ДЕЙСТВИЕ СЕРОТОНИНА НА ГИПОФИЗАРНО-ПОЛОВУЮ СИСТЕМУ

О возможном участии серотонина в регуляции гипофизарно-полового комплекса косвенно могут свидетельствовать опыты с определением серотонина центральной нервной системы в различные фазы эстрального цикла (Benetato и др., 1967). Было обнаружено, что уровень этого амина в гипоталамусе половозрелых крыс значительно варьирует в течение полового цикла. Его наибольшее содержание авторы обнаружили в фазе проэструса и эструса, а наименьшее — в фазе метаэструса и диэструса. Аналогичные, но значительно менее выраженные изменения обнаруживаются в переднем мозге.

Циклические колебания в уровне серотонина в гипоталамусе были отмечены и Е. И. Плеховой (1972), хотя выявленные ею за-

Таблица 7

Содержание серотонина в гипоталамусе и уровень гонадотрофинов в гипофизе в различные фазы эстрального цикла (по Плеховой, 1972)

Фазы цикла	Проэструс	Эструс	Метаэструс	Диэструс
Серотонин, мкг, г	$1,12 \pm 0,05$	$0,87 \pm 0,02$	$0,80 \pm 0,04$	$1,01 \pm 0,05$
<i>P</i>	$<0,001$	$>0,05$	$<0,001$	$>0,05$
Гонадотрофины, ММЕ	$6,72 \pm 0,19$	$3,81 \pm 0,19$	$4,25 \pm 0,23$	$5,76 \pm 0,40$
<i>P</i>	$<0,001$	$>0,05$	$<0,002$	$<0,05$

копомерности не вполне совпадают с данными Бенетато (Benetato и др., 1967). Высокое содержание серотонина, по данным Е. И. Плеховой (1972), отмечается в фазу проэструса и диэструса, низкое — в фазу метаэструса и эструса. Одновременно с содержанием серотонина биологическим тестированием на белых мышах определялось содержание гонадотрофинов в гипофизе, при этом получены интересные данные. Судя по приводимым результатам, изменениям содержания серотонина в гипоталамусе довольно четко соответствуют циклические колебания гонадотрофной активности (табл. 7).

В фазы с высоким содержанием серотонина наблюдается и более высокий уровень гонадотрофинов в гипофизе. Автор высказывает предположение, что увеличенное содержание гонадотрофинов в фазу проэструса является следствием действия серотонина, угнетающего выделение гипоталамического лютеинизирующего рилизинг-фактора. В то же время падение уровня серотонина в предовуляторном периоде, можно полагать, способствует его выделению.

На связь между серотонином и половой функцией могут указывать опыты с кастрацией животных. Через 7 дней после овариэктомии содержание серотонина в гипоталамусе и переднем мозге увеличивается вдвое. В то же время введение кастрированным самкам фолликулина вновь приводит к снижению уровня серотонина (Benetato и др., 1967). При определении серотонина в гипоталамусе, проведенном в более отдаленные сроки — через две и шесть недель после кастрации, было отмечено снижение его уровня (Плехова, 1972, 1974). В то же время содержание гонадотрофинов в гипофизе возрастало. Если вернуться к данным той же исследовательницы об изменении содержания серотонина и гонадотрофинов в различные фазы эстрального цикла, то можно отметить параллелизм этих двух показателей в одном случае и противоположные их изменения в другом. Это как будто свидетельствует против причинно-зависимых взаимоотношений. Однако, и на этом мы остановимся более подробно в следующей главе, сам по себе уровень биогенного амина далеко не всегда позволяет судить о том, что с ним происходит в том или ином физиологическом состоянии. При усиленном расходовании амина может быть отмечено понижение его уровня, но может быть и отсутствие изменений или даже повышение, если усиленное потребление

ние с избытком компенсируется повышенным синтезом. Очень важно в таких случаях иметь указания на изменения в обмене серотонина. Поэтому нам представляются очень существенными данные Банна с соавторами (Banna и др., 1971). Эти исследования недавно показали, что у кастрированных крыс концентрация серотонина и скорость его синтеза больше в переднем гипоталамусе, чем в заднем. Уместно напомнить, что именно передний гипоталамус, как полагают (Palász, Gorski, 1967; Flerkó, 1968), связан с регуляцией циклических процессов в половых железах.

В настоящее время можно считать доказанным, что серотонин оказывает ингибирующее влияние на ряд сторон деятельности гипофизарно-половой системы, причем это касается как самцов, так и самок. Длительное введение серотонина под кожу самцам крыс приводило к резкому падению веса семенников, а гистологически можно было обнаружить четкие нарушения процессов сперматогенеза (Normano и др., 1968). Двукратная имплантация с месячным интервалом по 10 мг серотонина креатинин-сульфата в агар-агаре под кожу самцам крыс, уже достигшим половой зрелости, также сопровождалась значительным падением веса семенников и нарушением процессов сперматогенеза. Кроме того, серотонин вызывал понижение в плазме периферической крови содержания тестостерона. Уменьшение концентрации мужского полового гормона было достоверным и весьма значительным: уровень тестостерона падал в среднем от 0,665 до 0,241 мкг% через один и до 0,107 мкг% через два месяца после начала опыта (Liu, Kinson, 1973).

Большинство работ касается изучения роли серотонина у самок. Так, показано, что 200 мкг серотонина через 10 дней после однократного введения угнетает компенсаторную гипертрофию яичника после односторонней овариэктомии (Vaughan, Benson, Norris, 1970). Такое действие отмечалось только после введения серотонина внутривбрюшинно, тогда как его введение под кожу было неэффективным (рис. 12). Отсутствие влияния серотонина при подкожном введении авторы пытаются объяснить более низкой концентрацией этого амина в крови, чем после внутривбрюшинной инъекции. В последующем (Vaughan, Benson и др., 1971) установлено, что угне-

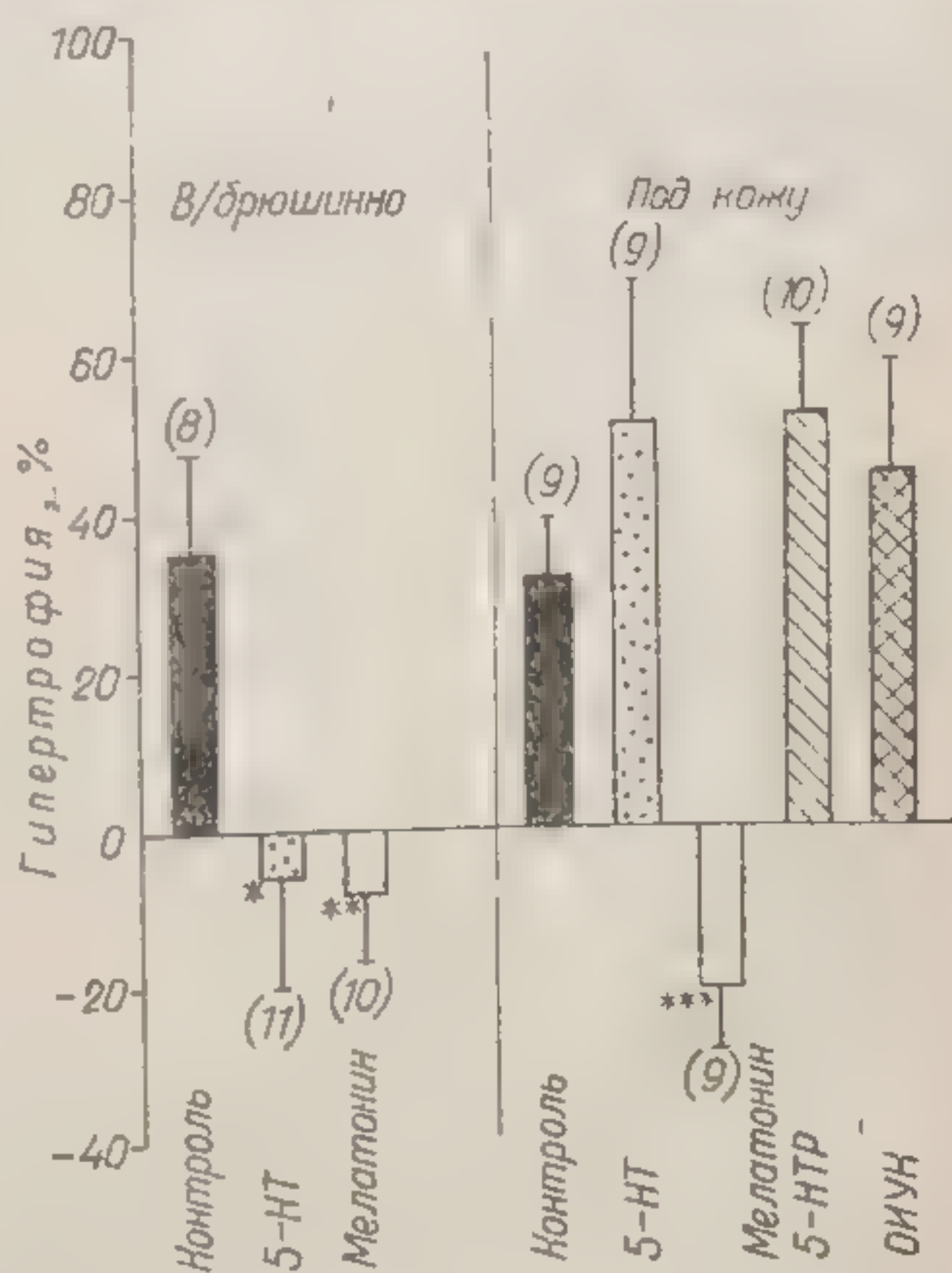


Рис. 12. Компенсаторная гипертрофия оставшегося яичника у мышей, которым в день операции однократно вводили мелатонин, серотонин (5-НТ), 5-окситриптофан (5-НТР) или 5-оксипиридоксальную кислоту (ОИУК). Достоверные различия с контролем: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ (по Vaughan, Benson, Norris, 1970).

тающий эффект серотонина на процессы компенсаторной гипертрофии проявляется при введении его только в больших дозах (200—400 мкг). Механизм такого влияния неясен, однако он не связан с действием вводимого амина на тонус артериол яичника: одновременное введение гидралазина — вещества, расширяющего сосуды, существенно не изменяло ингибирующего эффекта серотонина.

В отличие от серотонина внутрибрюшинное введение его предшественника (100 мкг) не оказывало влияния на компенсаторную гипертрофию оставшегося яичника (Vaughan, Benson, Norris, 1970). Однако, отрицательные результаты объясняются, видимо, применением слишком малой дозы 5-окситриптофана, так как дозы, вызывающие отчетливое повышение тканевого уровня серотонина, на 1—2 порядка больше, примененных авторами.

Еще в середине 60-х годов у серотонина была обнаружена способность оказывать влияние на процессы индуцированной введением СЖК овуляции (O'Steen, 1964). Введение 25 мг/кг серотонина перед началом критического периода тормозило лютеинизацию яичников. Когда же серотонин вводился в течение 5 дней, наступала почти полная блокада овуляции, однако параллельно происходило нарастание веса половых желез. На основании этих опытов был сделан вывод, что серотонин оказывает влияние не на развитие фолликулов, а на процессы лютеинизации яичников. В последующем этот же исследователь (O'Steen, 1965) установил, что однократное введение серотонина 22-дневным крысам через 5½ ч после введения СЖК сопровождается в значительном числе случаев блокированием овуляции. У таких крыс в яйцеводах резко уменьшается число яйцеклеток (табл. 8).

Дальнейшими исследованиями обнаружена зависимость действия серотонина от времени его введения по отношению к критическому периоду, хотя данные по этому вопросу весьма противоречивы. Это касается опытов как на неполовозрелых животных (O'Steen, 1964; Jaitly и др., 1967; Endersby и др., 1970), так и экспериментов, проведенных на взрослых крысах (Meyerson, Sawyer, 1968; Endersby и др., 1970; Labhsetwar, 1971, 1972). Причины таких противоречий неизвестны и требуют дальнейшего анализа.

Таблица 8

Число яйцеклеток в яйцеводах неполовозрелых крыс на фоне СЖК после однократного введения серотонина (по O'Steen, 1965)

Введено	Число крыс	Число овулирующих крыс		Число яйцеклеток на 1 крысу $\pm m$
		количество	%	
Контроль	12	12	100	$40,1 \pm 0,4$
Серотонин, мг/кг				
1	5	4	80	$25,0 \pm 2,7^*$
10	5	1	20	$10,4 \pm 4,5^{**}$
25	9	3	33	$5,6 \pm 2,2^{**}$

* По сравнению с контролем $P < 0,01$; ** $P < 0,001$.

В отличие от результатов, полученных на крысах, имеются данные, свидетельствующие об активирующем эффекте серотонина на индуцированную СЖК овуляцию у неполовозрелых мышей (Brown, 1967, 1968). Так, введение серотонина (44 или 87 мкг) за 16—17 ч до забоя неполовозрелым мышам, получившим по ЗИЕ СЖК с промежутком в 48 ч, вызывало в 3 из 6 серий достоверное повышение числа овуляций. Такие же результаты были отмечены, когда на фоне СЖК вводили не серотонин, а его предшественник вместе с ингибитором моноаминоксидазы. Вместе с тем применение в аналогичных условиях *p*-хлорфенилаланина понижало процент овуляций (Brown, 1968). Сходные данные были получены, когда вместо *p*-хлорфенилаланина применялись антагонисты серотонина — метисергид или диэтиламид лизергиновой кислоты (Brown, 1967, 1968).

Все описанное выше относилось к влиянию серотонина на индуцированную СЖК овуляцию. Что же касается действия этого амина на спонтанную овуляцию у взрослых мышей, то в отличие от крыс существенного влияния на нее отмечено не было (Brown, 1967, 1968).

Таким образом, все сказанное может наводить на мысль об имеющихся видовых различиях в действии серотонина на процессы овуляции. Однако, поскольку возможны и другие объяснения таких различий, по-видимому, необходимы дальнейшие работы в этом направлении.

ВЛИЯНИЕ СЕРОТОНИНА НА «СТАНОВЛЕНИЕ ПОЛА» И ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ

Серотонин привлекает внимание еще в одном аспекте проблемы центральной регуляции половых желез — так называемом половом дифференцировании гипоталамуса.

Половое дифференцирование гипоталамуса

В 1961 г. Барраклоу (Barraclough) было установлено, что однократное введение тестостерона крысам в ранний постнатальный период вызывает в дальнейшем у взрослых самок состояние постоянной стерильности. Это состояние проявляется в том, что у таких животных не происходит овуляции и образования желтых тел, а влагалищный эпителий постоянно кортифицируется (табл. 9). Этот поразительный факт послужил началом для разработки несомненно перспективного направления и к настоящему времени он подкреплен многочисленными исследованиями, проведенными глав-

Таблица 9

Влияние различных доз тестостерона пропионата на вызванную стерильность самок крыс (по Barraclough, 1967)

Количество тестостерона, введенного на 5-й день жизни, мкг	Общее число крыс	Число стерильных крыс	Процент стерильных крыс
1250	1000	998	99,8
10	136	96	70,6
5	25	11	44,0
1	10	3	30,0

ным образом на крысах, но также мышах и хомяках (Gorski, 1963; Harris, Levine, 1965; Barraclough, 1967; Flerkó, 1968).

Было установлено, что у животных имеется критический период в течение первых дней жизни, когда происходит становление половой функции и когда введение половых гормонов может вызвать изменение последующей функциональной активности половых желез, изменить характер секреции гонадотрофных гормонов, изменить половое поведение уже взрослых животных. Последующие работы показали, что в процессе половой дифференцировки может, по-видимому, принимать участие серотонин.

Действие резерпина

Первые опыты по выявлению роли биогенных аминов в «становлении пола» связаны с применением резерпина. Было показано, что однократно введенный новорожденным резерпин оказывает отставленный во времени, но в то же время довольно выраженный эффект. Однократное введение резерпина (50 мкг подкожно) вызывало замедление открытия влагалища и в последующем длительный период диэструса, лишь иногда прерываемый вагинальной корнизацией (Carrago и др., 1965). Проведенное на 30-й и 60-й дни жизни определение уровня лютеинизирующего гормона в гипофизе показало, что его содержание значительно ниже у получавших резерпин крыс, чем у контрольных.

Нужно сказать, что в последующем не все исследователи, вводившие крысам в первые дни после рождения резерпин, получили сходные результаты. Так, Бёрклунд с соавторами (Bjorklund и др., 1969) не смогли отметить каких-либо четких изменений в частоте вагинальных корнизаций у подопытных крыс. Симмонс и Луск (Simmons, Lusk, 1969), комбинируя введение новорожденным самкам крысят резерпина с тестостероном, не видели влияния резерпина на вызываемой тестостероном эструс-ановуляторный синдром. Не было отмечено четкого влияния и самого резерпина на эстральный цикл.

Тем не менее опыты с резерпином послужили толчком к изучению роли биогенных аминов с применением веществ, более избирательно действующих на обмен того или иного амина.

Действие серотонина

Было показано, что введение *p*-хлорфенилаланина самкам крыс на 2—6-й день постнатальной жизни ведет к запаздыванию открытия влагалища и некоторым признакам ослабления половой активности, хотя эстральный цикл и не менялся. В то же время самцы после такого же введения *p*-хлорфенилаланина во взрослом состоянии проявляли отчетливо более высокую половую активность. Од-

ко, несмотря
контрольных
исследования у 13-
саея (Шуурра
уровень серото
в ранний пост
дифференцирован

Были пров
серотонина (V
подкожно по 2
топина 6- и 13-
влагалища, ср
нификацию вл
ние эффекта те
топином. Введ
ние средней п
чения периода

Интересны
серотонина в
dosky, Gaziri,
серотонина у
его резкое на

Особенно
пина у самок
дифференциро
кратное введе
это повышение
к достоверном

Эти факт
(Giulian и др.
уровня серото
но и эстроген
бестрола ново
ние эстрогено
мозге на 8—1

Появлени
в уровне серот

Различия в конце
1-

Самцы
Самки
t
P

нако, несмотря на неодинаковое половое поведение подопытных и контрольных животных, уровень серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты у 15-дневных животных разных групп существенно не отличался (Нууррә и др., 1972). Это заставляет думать, что понижающий уровень серотонина эффект *p*-хлорфенилаланина оказывает действие в ранний постнатальный период, когда и происходит половое дифференцирование.

Были проведены опыты и с введением новорожденным крысам серотонина (Vaughan и др., 1969). Серотонин вводили однократно подкожно по 25 мкг самкам в возрасте 2, 6 и 13 дней. Введение серотонина 6- и 13-дневным самкам заметно не влияло на время открытия влагалища, среднюю продолжительность эстрального цикла и корнизификацию влагалища. При этом было отмечено некоторое ослабление эффекта тестостерона при его комбинированном введении с серотонином. Введение серотонина 2-дневным самкам вызывало удлинение средней продолжительности эстрального цикла за счет увеличения периода покоя.

Интересные данные получены при сравнительном определении серотонина в мозге самок и самцов крыс различного возраста (Ladosky, Gaziri, 1970). Оказалось, что до 8-дневного возраста уровень серотонина у разных полов сходен, но к 12 дню у самок происходит его резкое нарастание (табл. 10).

Особенно важно отметить, что увеличение содержания серотонина у самок на 12-й день может быть связано с процессом полового дифференцирования мозга. Такая связь доказывается тем, что однократное введение новорожденным самкам тестостерона блокировало это повышение. В то же время кастрация новорожденных самцов вело к достоверному повышению серотонина в мозге по сравнению с интактными самцами, хотя он был и ниже, чем у самок (рис. 13).

Эти факты были подтверждены и другими исследователями (Giulian и др., 1973). Ими было также показано, что на повышение уровня серотонина, отмечаемое у самок, влияет не только тестостерон, но и эстрогены. Однократное введение эстрадиола или диэтилстильбестрола новорожденным самкам усиливало это повышение, введение эстрогенов самцам вело к повышению серотонина в переднем мозге на 8—12 день.

Появление в определенный период онтогенеза половых различий в уровне серотонина в мозге, существование короткого периода в ран-

Таблица 10

Различия в концентрации серотонина (нг/г) в мозге самцов и самок крыс в возрасте 1—12 дней после рождения (по Ladosky, Gaziri, 1970)

	Дни			
	1	4	8	12
Самцы	285 ± 30	317 ± 19	348 ± 34	368 ± 28
Самки	280 ± 19	342 ± 10	389 ± 19	563 ± 24
<i>t</i>	0,1	0,8	0,7	3,75
<i>P</i>	>0,1	>0,1	>0,1	<0,01

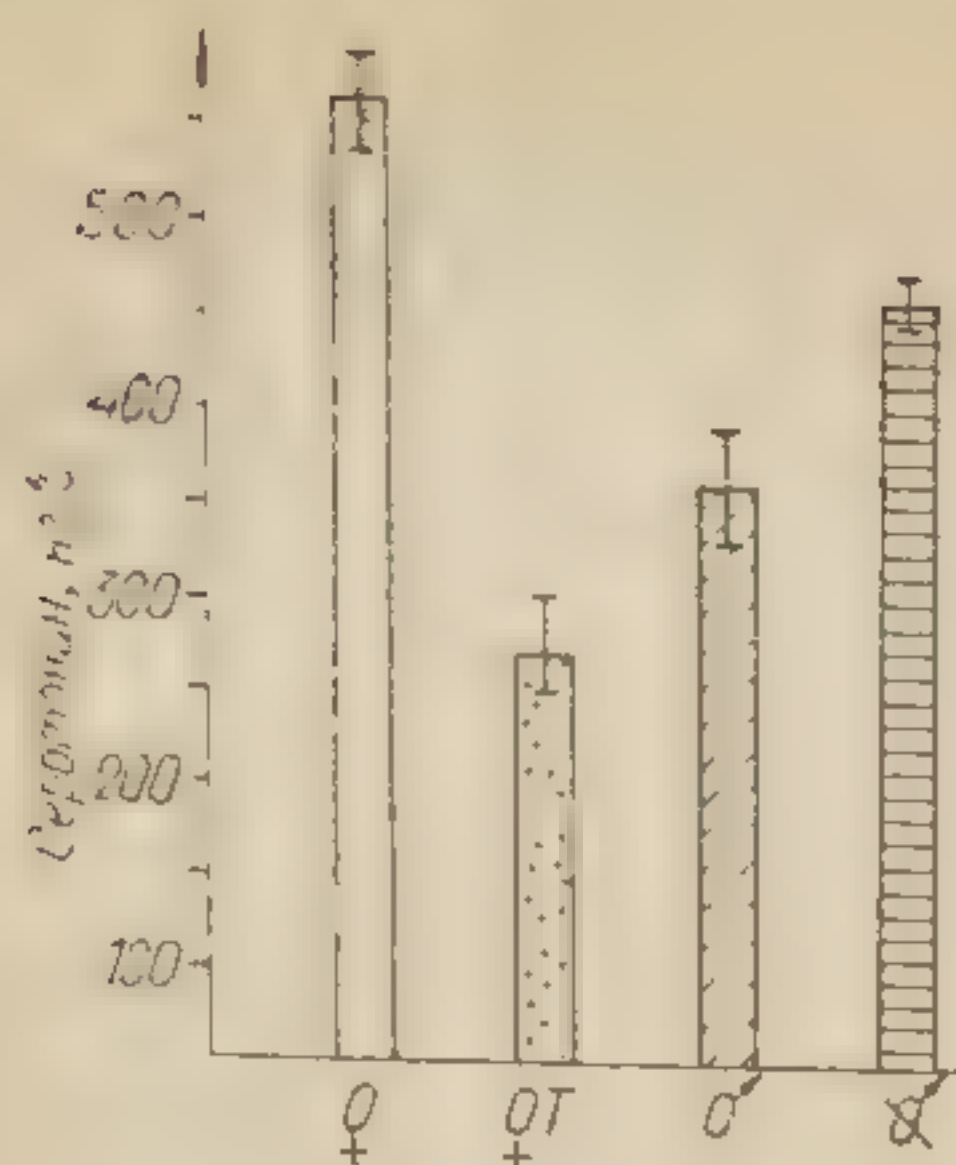


Рис. 13. Влияние неонатального введения тестостерона или кастрации на содержание серотонина в мозге 12-дневных крыс. В первый день жизни крысам ввели тестостерон (Т) или животных кастрировали (♂) (по Gaziri, 1970).

нем постнатальном онтогенезе, в течение которого половые гормоны влияют на это различие, и противоположный эффект андрогенов и эстрогенов дает основание полагать, что серотонинэргические нейроны мозга играют важную роль в определенных аспектах развития системы мозг — гонады. Если суммировать данные, которые в той или иной степени свидетельствуют об участии серотонина в процессах «становления пола» можно отметить, что различные вмешательства, изменяющие в критический период уровень серотонина, как и введение самого серотонина, в определенной степени нарушает в последующем функцию половых желез. Однако эти изменения трудно сопоставить с тем, какие возникают при однократном введении тестостерона. По сути дела сейчас изучение роли серотонина в этом процессе находится на стадии появления первых фактов. Факты эти свидетельствуют о возможном участии серотонина в «становлении пола», но какова

доля этого участия, не говоря уже о его возможных механизмах, предстоит еще выяснить в последующем.

Влияние серотонина на половое развитие

Показано, что при длительном введении ипрониазид, пиаламид и некоторые другие гидразиновые производные, ингибирующие моноаминоксидазу, оказывают выраженное угнетающее влияние на половое созревание мышей. Замедление полового созревания проявлялось в задержке открытия влагалища и начала эстрального вагинального цикла (Robson, Botros, 1961). Неожиданно сходное, тоже ингибирующее действие на неполовозрелых животных было отмечено и после введения резерпина, который задерживал спонтанное открытие влагалища, а у самцов — опускание семенников в мошонку (Khazan и др., 1960).

Тормозящее влияние на половое развитие оказывает серотонин. Длительное его введение в течение 19 дней трехнедельным мышам сопровождалось падением веса половых органов и задержкой полового созревания. Это проявлялось в увеличении времени наступления открытия влагалища и появления вагинального эстрального цикла (Robson, Botros, 1961). Интересно отметить, что в опытах этих исследователей эффекты, вызванные серотонином, не были обусловлены понижением чувствительности гонад к хорионическому гонадотрофину или матки и влагалища к эстрогенам.

Сходное действие серотонина было отмечено и на крысах. Ежедневное введение этим животным, начиная с 24 дня жизни и до по-

полового созревания 25 мг кг серотонина задерживало более чем на неделю открытие влагалища и вдвое уменьшало вес яичников по сравнению с контролем (O'Steen, 1965). Влияние серотонина на половое развитие отмечалось и при однократном его введении (Плехова, 1972). Характер вызываемого эффекта зависел от степени зрелости и возраста животных. При введении серотонина 7-дневным самкам укорачивалось время открытия влагалищной мембраны, а 45-дневным самкам — тормозилось.

Понижающий эффект серотонина осуществляется, по-видимому, центральными механизмами. Во всяком случае он был воспроизведен при повторном введении 25 мкг серотонина в желудочки мозга (Corbin, Schottelius, 1961). Серотонин вводили в течение 5 дней, начиная с 20 дня жизни. Если у контрольных животных открытие влагалища наступало на $38 \pm 0,4$ день, то на фоне действия серотонина этот признак наступления полового созревания не проявлялся даже на 45-й день. При этом достоверно уменьшался вес гипофиза и матки.

В то же время после билатерального повреждения участка гипоталамуса от вентромедиальных ядер до мамиллярных тел задержки открытия влагалища от введения серотонина не происходило. Авторы приходят к заключению, что серотонин оказывает ингибирующее влияние на гонады через гипоталамус и что для угнетающего действия этого амина необходима целостность заднего гипоталамуса (Corbin, Schottelius, 1961).

СЕРОТОНИН И ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Как известно, самки млекопитающих с ритмически повторяющимся половым циклом становятся сексуально восприимчивыми в период течки и обнаруживают характерные особенности со стороны поведения при попытках самца к совокуплению. Одним из наиболее характерных проявлений копуляторного поведения самок является их особая поза — лордозная реакция. Признаки этой реакции исчезают сразу же после удаления яичников. Однако, если кастрированным крысам ввести эстрогены, а через 48 ч прогестерон, то спустя несколько часов лордозная реакция восстанавливается (Boling, Blandau, 1939). Последующие эксперименты с применением ряда нейротропных веществ показали, что половое поведение у самок крыс угнетается повышением в головном мозге уровня моноаминов (Meyerson, 1964a; Janowsky и др., 1971; Larsson, Södersten, 1971). Как мы увидим далее, важную роль в этом процессе играет серотонин.

Угнетение у самок способности к копуляции отмечается после введения ингибиторов моноаминоксидазы (Meyerson, 1964a). Сходный эффект обнаруживался после применения имидамина и родственных ему антидепрессантов (Meyerson, 1966). Считая имидамин веществом, повышающим тонус центральных адренергических нейронов, автор попытался найти и не обнаружил корреляции между

эффективностью этих соединений в угнетении эстрального поведения и их влиянием на поведенческие реакции, зависящие от тонуса адренергических нейронов. В то же время опыты с избирательным увеличением содержания различных моноаминов в центральной нервной системе при помощи комбинированного введения ингибиторов моноаминоксидазы и предшественников серотонина дали автору основание для заключения о ведущей роли серотонина головного мозга в угнетающем эффекте на эстральное поведение крыс (Meyerson, 1964a). Сходные результаты были получены и на кастрированных самках золотистых хомяков (Meyerson, 1970).

В I главе отмечалось, что последние исследования механизма действия имипраминовых соединений показывают, что имипрамин и хлоримипрамин действуют, блокируя резерпиноустойчивый механизм поглощения и накопления преимущественно серотонина (Carlsson и др., 1968; Lidbrink и др., 1971). Эти данные подкрепляют заключение Мейерсона (Meyerson), сделанное тогда, когда еще не было известно о действии имипрамина на серотониновые рецепторы.

Представлению об ингибирующих эффектах серотонина соответствуют опыты, в которых для анализа применяли ингибиторы моноаминоксидазы или резерпин в сочетании с ингибиторами синтеза серотонина. Мы уже упоминали, что ингибиторы моноаминоксидазы оказывают тормозящее влияние на вызванное введенным гормоном проявление полового поведения у кастрированных самок крыс. Комбинированное же введение препарата из этой группы паргиллина с ингибитором синтеза серотонина — α -пропилдопацетамидом, угнетающим триптофангидроксилазу, предотвращает блокирующий эффект паргиллина. В то же время в аналогичных экспериментах применение паргиллина с ингибитором синтеза катехоламинов — α -*m*-тирозином (H44/68) не препятствовало угнетающему действию первого (Meyerson, 1964a). У кастрированных крыс после введения эстрогенов восстановление лордозной реакции происходит также и в тех случаях, если вместо прогестерона вводится резерпин (Meyerson, 1964a). Если же резерпин вводить вместе с ингибитором синтеза серотонина — α -пропилдопацетамидом, но не с ингибитором синтеза катехоламинов, сексуальное поведение активируется в значительно большей степени, чем после введения одного резерпина (Meyerson, 1968).

Серотонин оказывает угнетающее влияние на половое поведение не только у самок, но и у самцов. К такому мнению пришли исследователи, применяя резерпин, ингибиторы моноаминоксидазы или *p*-хлорфенилаланин и регистрируя проявления гомосексуального поведения (Ferguson и др., 1970; Shillito, 1970; Tagliamonte и др., 1969; Hoyland и др., 1970; Gawienowski, Hodgen, 1971; Gessa и др., 1970; Bond и др., 1972). Имеются данные, что *p*-хлорфенилаланин усиливает не только гомо-, но и гетеросексуальное поведение самцов крыс (Sheard, 1969; Mitler и др., 1972). Интересно, что усиление гетеросексуального поведения со стороны взрослых самцов белых крыс отмечается и в тех случаях, когда *p*-хлорфенилаланин вводили

только в
Созда
аланином.
На эту м
которым
эти живот
как и инт
причем во
недели ил
чаемые ре
что для пр
сутствие
в течение
кратное в
поведение
вращения
Полаг
бирующего
на половое
самцов, но
крыс, пре
после введ
стерона. С
физ или п
не восстан
выделяется
зывает сек
роша), игр
поведения.
Такое
секреция
центрально
(Науменко
разделе, с
противопол
и самок. П
ной усиле
Умест
ется много
в половом
результаты
далеко не
которые, п
бирующем
такими исс
зую *p*-хлор
ловое повед
аминов ил
мозге како

только в первые дни постнатальной жизни (Нууррә и др., 1972).

Создается впечатление, что эффект, вызываемый *p*-хлорфенилаланином, зависит не от половых желез, а от центральных влияний. На эту мысль наводят опыты на кастрированных самцах крыс, которым вводили *p*-хлорфенилаланин в дозе 316 мг/кг. Через 2 ч эти животные проявляли такие же признаки гиперсексуальности, как и intactные крысы, получившие аналогичную дозу препарата, причем возраст, в котором находились кастрированные крысы (три недели или четыре месяца) не имел существенного влияния на получаемые результаты (Bond и др., 1972). В то же время было показано, что для проявления действия *p*-хлорфенилаланина необходимо присутствие гипофиза. Введение этого ингибитора синтеза серотонина в течение четырех дней (по 100 мг/кг в день) и последующее однократное введение паргиллина в дозе 100 мг/кг усиливало половое поведение самцов крыс. Предварительная гипофизэктомия предотвращала этот эффект (Gawienowski, Hodgen, 1971).

Полагают (Hansult и др., 1972), что для осуществления ингибирующего влияния серотониновых рецепторов головного мозга на половое поведение присутствие гипофиза важно не только для самцов, но и для самок. Мордозная реакция кастрированных самок крыс, предварительно получивших эстрогены, восстанавливалась после введения резерпина или *p*-хлорфенилаланина вместо прогестерона. Однако если предварительно у животных удалялся гипофиз или надпочечники в аналогичных условиях половое поведение не восстанавливалось. По предположению авторов, АКТГ, который выделяется после введения резерпина и *p*-хлорфенилаланина, вызывает секрецию гормона коры надпочечников (вероятно прогестерона), играющего значительную роль в проявлениях эстрального поведения.

Такое предположение спорно, поскольку хорошо известно, что секреция АКТГ усиливается не только резерпином, но и после центрального или периферического введения самого серотонина (Науменко, 1971). Многочисленные же факты, приводимые в этом разделе, свидетельствуют, однако, что серотонин действует прямо противоположным образом, угнетая половое поведение у самцов и самок. Понижение же его уровня в головном мозге служит причиной усиления сексуального поведения.

Уместно обратить внимание на то, что хотя в литературе имеется много работ, в которых для анализа роли биогенных аминов в половом поведении применялся *p*-хлорфенилаланин, полученные результаты и выводы, делающиеся на основании таких результатов, далеко не однозначны. Выше говорилось о работах тех авторов, которые, применяя этот препарат, пришли к заключению об ингибирующем влиянии серотонина на половое поведение. Наряду с такими исследованиями имеются работы, авторы которых, используя *p*-хлорфенилаланин, либо не получили никакого эффекта на половое поведение, либо приходят к выводу о ведущей роли катехоламинов или о значении не абсолютного содержания в головном мозге какого-либо из биогенных аминов, а их соотношения.

Например, имеются исследования, в которых не обнаружено повышения интенсивности или частоты половых взаимодействий самцов с самками после введения *p*-хлорфенилаланина. Полученные результаты дали основание считать, что это вещество само по себе или в комбинации с паргилином не усиливает половой мотивации, а скорее нарушает способность самцов крыс адекватно различать благоприятного полового партнера (Whalen, Luttge, 1970). У овариэктомированных крыс, получавших эстрогены, замена прогестерона повторными введениями *p*-хлорфенилаланина не восстанавливала эстрального поведения после подсаживания к таким животным самцов. На этом основании сделан вывод об отсутствии прямых отношений между серотонином мозга и половой восприимчивостью у крыс (Segal, Whalen, 1970).

Сходные отрицательные результаты были получены и на котах, которым ингибитор синтеза серотонина вводили в течение 6—8 дней по 150 мг/кг. У таких животных на фоне падения в головном мозге уровня серотонина половое поведение или не изменилось, или было пониженным (Zitrin и др., 1970). Эти исследователи полагают, что причиной может служить токсическое действие *p*-хлорфенилаланина, который согласно данным Фергюсон с соавторами (Ferguson и др., 1970) способен при длительном введении понижать половую активность у котов и даже вызывать гибель части животных.

Имеются и другие данные, которые побуждают осторожно подойти к выводам об угнетающем действии серотонина на половое поведение, сделанным на основании опытов с *p*-хлорфенилаланином. Недавно было обнаружено, что у кастрированных самок крыс, получавших субнороговую дозу эстрогена, введение как α -метил-*p*-тирозина, так и *p*-хлорфенилаланина сопровождалось усилением лордозной реакции. При этом в головном мозге и в том и в другом случае понижалось содержание катехоламинов, которое совпадало по времени с усилением половой реакции. С другой стороны, хотя после введения *p*-хлорфенилаланина и было отмечено постепенное снижение в головном мозге уровня серотонина, тем не менее это снижение было максимальным в то время, когда лордозная реакция не стимулировалась, а содержание катехоламинов возвращалось к исходному уровню. Авторы приходят к выводу о ведущей роли катехоламинов головного мозга в проявлении полового поведения у самок крыс (Ahlenius и др., 1972; Södersten, Ahlenius, 1972).

Наконец, как уже говорилось, существует точка зрения о важном значении для проявления полового поведения определенных соотношений в головном мозге биогенных аминов. Так, по данным Таглиамонте и его соавторов (Tagliamonte и др., 1969), введение *p*-хлорфенилаланина вместе с паргилином не уменьшало, а усиливало половое поведение еще больше, чем введение одного ингибитора синтеза серотонина. Авторы полагают, что полученные результаты, свидетельствующие о повышении сексуальной восприимчивости после введения паргилина на фоне *p*-хлорфенилаланина, связаны с относительным балансом тонуса серотониновых и норадреналиновых нейронов. Таким образом, несмотря на ряд противо-

тенивших
фактора с
в проявл
ленным.
детельств
ственика

Пока
уже в и
возбужде
иплалани
ном мозге
далось от
Этот эффе
(Shillito,
у кошек п
паки пенс
иплалани

Для
пина ова
вживленн
напсерипа
каторов с
в медиаль
таламус з
ходят к за
механизмы
лового по

Таким
что серото
дения, ока
недостает
пизмов его
процессах

ДАНИИ
НА ГИ

В наст
действия с
по этому в

Дейсте

Прежде
серотонина
ся тем, что
непосредств
Zieher и др

речивых фактов, полученных в опытах с применением этого ингибитора синтеза серотонина. в настоящее время участие серотонина в проявлениях полового поведения, видимо, можно считать установленным. Помимо данных, которые уже приводились, об этом свидетельствуют и опыты с применением непосредственного предшественника синтеза серотонина — 5-окситриптофана.

Показано, что введение самцам крыс 25 мг/кг 5-окситриптофана уже в пределах первых 10 мин полностью блокировало половое возбуждение, вызванное предварительным введением *p*-хлорфенилаланина (Tagliamonte и др., 1969). Падение серотонина в головном мозге на 80% после введения *p*-хлорфенилаланина сопровождалось отчетливым стремлением самцов белых крыс к совокуплению. Этот эффект полностью исчезал после введения 5-окситриптофана (Shillito, 1970). Так же, как у крыс, у котят и в меньшей степени у кошек после введения 5-окситриптофана полностью исчезали признаки ненормального полового возбуждения, вызванного *p*-хлорфенилаланином (Hoyland и др., 1970).

Для выявления локализации ингибирующих эффектов серотонина овариэктомизированным самкам крыс через предварительно вживленные в мозг канюли вводили по 10 мкг метисергида или ципансерина (Zemlan и др., 1973). Оказалось, что введение этих блокаторов серотониновых рецепторов в заднее гипоталамическое ядро, в медиальную часть преоптической области или в передний гипоталамус значительно усиливало лордозную реакцию. Авторы приходят к заключению, что в гипоталамусе содержатся серотониновые механизмы, возбуждение которых угнетает изученный ими тип полового поведения самок.

Таким образом, имеющиеся данные не дают сомневаться в том, что серотонин играет важную роль в проявлениях полового поведения, оказывая на него выраженное угнетающее влияние. Однако недостает еще многих звеньев как для выяснения конкретных механизмов его участия, так и для понимания его взаимодействия в этих процессах с катехоламинами.

ДАННЫЕ О ВОЗМОЖНЫХ ПУТЯХ ДЕЙСТВИЯ СЕРОТОНИНА НА ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ПОЛОВУЮ СИСТЕМУ

В настоящее время еще трудно представить полную картину действия серотонина на гипофизарно-половую систему. Сведений по этому вопросу мало и порой они противоречивы.

Действие серотонина на периферии

Прежде всего следует отметить, что выяснение путей влияния серотонина на функцию гипофизарно-половой системы затрудняется тем, что этот амин содержится не только в головном мозге, но и непосредственно в половых железах (Korman, Penttila, 1968; Zieher и др., 1971), где обнаруживается также и моноаминоксидаза

Таблица 11

Концентрация серотонина в семенниках крыс разного возраста (по Zieher и др., 1971)

Возраст, дни	Вес семенников, мг $\pm m$	Серотонин, мкг/г $\pm m$
1	2,32 \pm 0,16	4,39 \pm 0,96
5	11,6 \pm 1,3	0,48 \pm 0,06
10	18,6 \pm 1,5	0,19 \pm 0,04
20	101,9 \pm 27,6	0,057 \pm 0,003
120	1508,0 \pm 240,0	0,029 \pm 0,004

регуляции функции мужской половой железы. Об этом, в частности, свидетельствуют опыты, проведенные на крысах в условиях *in vitro*, дающие основание полагать, что серотонин способен оказывать ингибирующее влияние на синтез андрогенов в мужских половых железах. Инкубация семенниковой ткани с меченым прегненолоном, прогестероном или тестостероном в присутствии серотонина (2 мкМ/мл) сопровождалась угнетением процессов синтеза тестостерона и андростендиона.

Изучение на микросомальных препаратах свидетельствует о том, что угнетающий эффект серотонина, как и мелатонина, осуществляется на уровне ферментных систем. В этом отношении серотонин был в 500 раз менее эффективен, чем мелатонин. В то же время серотонин, как и мелатонин, усиливал превращение тестостерона, инкубируемого с семенниковой тканью, в другие метаболиты (Ellis, 1969). Недавно показаны различия в действии этих аминов на 17- β -оксистероидную дегидрогеназную систему (Ellis, 1972).

Данным об ингибирующем действии серотонина на уровне семенников, полученным в опытах *in vitro*, соответствуют результаты экспериментов *in vivo*. Обнаружено, что однократная имплантация 5 мг серотонина в агар-агаре под кожу 26—28-дневным крысам сопровождается через 4 недели понижением содержания тестостерона в периферической крови и крови семенниковой вены, однако, этот ингибирующий эффект временный (Kinson, Liu, 1973).

Серотонин оказывает местное действие и на половую систему самок. Его введение под кожу в дозе 100 мг/кг в определенное время диэструса или проэструса угнетает овуляцию у взрослых крыс. Кроме того, серотонин тормозит прохождение радиоактивного натрия в яичники, матку и мышцы. Его ингибирующее действие на овуляцию и поглощение натрия снимается внутривенным введением дипиридамола — вещества, расширяющего периферические сосуды (Wilson, Mc Donald, 1974). Авторы приходят к заключению, что подкожно введенный серотонин угнетает овуляцию, действуя как вазоконстриктор. По их мнению, вызывая сокращение сосудов, серотонин препятствует прохождению в железы — мишени гормонов, участвующих в процессе овуляции.

(Penttila, Korman, 1968). У крыс его содержание в семенниках уменьшается с возрастом, составляя у взрослых животных менее 1% от его количества, определяемого в первый день жизни (табл. 11).

Хотя у взрослых крыс в половых железах концентрация серотонина приблизительно на порядок ниже, чем в головном мозге, нельзя исключить роль этого амина семенникового происхождения в механизмах

Серотонин оказывает и противозачаточный эффект, если вводится под кожу в день имплантации яйцеклетки в матке крыс после их спаривания с самцами (Marley, 1974). Такое действие серотонина, по мнению автора, связано с понижением кровотока в матке.

Нужно отметить, что в свете работ одной группы авторов местное действие серотонина на уровне матки приобретает особое значение. Было установлено, что в амниотической жидкости, взятой во время родов, серотонин не содержится или его содержание там очень мало (Koren, Eckstein и др., 1961). Как правило, этот амин не определялся и в первой порции мочи новорожденных. Только через 1—48 ч после рождения его уровень становился нормальным, приближаясь к содержанию серотонина в моче у взрослых. Эти данные позволили авторам прийти к заключению, что плод не выделяет серотонин или серотонин не поступает в плод из организма матери (Koren, Brzezinski и др., 1961). Последующие исследования показали, что разрушение серотонина происходит в жидкости амниона, которая обладает как и ткань плаценты, большой моноаминоксидазной активностью.

Было обнаружено, что во все стадии беременности, а также при нормальных родах или при Кесаревом сечении выделение с мочой основного метаболита серотонина одинаково и сходно с экскрецией 5-оксиндолуксусной кислоты у небеременных женщин (Koren и др., 1963; Sadowsky и др., 1963). Оказалось, что по мере развития беременности содержание в плаценте серотонина постепенно повышается. Ферментная же активность моноаминоксидазы наоборот с увеличением сроков беременности понижалась (Koren и др., 1965б). В других опытах на беременных крысах изучали степень прохождения радиоактивного серотонина через плаценту как с материнской стороны, так и со стороны плода, и распределение этого амина в тканях. Показано, что серотонин плохо проходит через плаценту независимо от того, вводился ли он в брюшную аорту матери, в амниотический мешок или плод. Однако выявилась весьма существенная особенность: радиоактивный серотонин в большом количестве накапливался в мышечных волокнах матки (Koren и др., 1966б).

Совокупность полученных фактов позволила авторам высказать гипотезу о том, что падение активности плацентарной моноаминоксидазы к концу беременности, наряду с повышенной способностью матки накапливать серотонин в ее миометрии, может быть частью общего физиологического механизма родов. Причем в этом механизме участвует только «местный» серотонин, поскольку уровень этого амина в крови матери во время беременности не повышается (Koren и др., 1966 а, б). Такой точке зрения полностью соответствуют результаты опытов на беременных мышах (Robson и др., 1969). Введение серотонина на 1—6-й день беременности сопровождалось абортom и этот эффект, по мнению авторов, осуществляется на уровне матки.

По сравнению с женщинами, у которых беременность протекает нормально, у женщин с привычными выкидышами психогенного или гипоталамического происхождения выделение с мочой 5-оксинидолуксусной кислоты оказывается повышенным, составляя в среднем 8,9 мг в сутки. Представляется важным, что в моче больных, у которых уже были выкидыши, при последующей беременности определяли огромное количество экскретируемой в мочу 5-оксинидолуксусной кислоты (30—40 мг/сут) именно в тот же период, когда происходил аборт в предыдущий раз (Sadowsky и др., 1963). Было высказано предположение, что высокая степень экскреции 5-оксинидолуксусной кислоты сама по себе не является причиной самопроизвольного аборта. Такой причиной может быть нарушение при беременности нормального метаболизма серотонина. Оказалось, что выкидыши происходят в тех случаях, когда повышается выделение с мочой неизмененного серотонина в сочетании с полным отсутствием или с малой экскрецией его метаболита — 5-оксинидолуксусной кислоты (Sadowsky и др., 1963).

Такое нарушение метаболизма серотонина связано с нарушением в ферментной системе моноаминоксидазы амниона. Об этом свидетельствуют опыты на беременных крысах. Введение 2,8—4,6 мг/кг паргиллина в полость амниона сопровождалось гибелью плода на любой стадии беременности (Koren и др., 1965a). Эти данные полностью согласуются с наблюдениями над беременными женщинами, у которых аборт был вызван введением в амнион ингибитора моноаминоксидазы на третьем — шестом месяце беременности (Koren и др., 1966a). В то же время у крыс подкожное введение ряда антагонистов серотонина за несколько часов до инъекции паргиллина в амнион приблизительно в 50% случаев предотвращало аборт (Pfeifer и др., 1969; Sadowsky и др., 1973). Авторы полагают, что механизм, препятствующий выкидышу, основан на химической конкуренции серотонина и антисеротониновых соединений в отношении их связывания рецепторами миометрия матки.

Таким образом, постепенно сложились представления, что причиной аборта может быть нарушение обмена серотонина при беременности. Полагают, что во время нормальной беременности повышение в матке уровня серотонина само по себе не может вызвать аборт до тех пор, пока ферментная система моноаминоксидазы амниона, разрушающая серотонин до 5-оксинидолуксусной кислоты, не нарушена. Когда же в силу разных причин эта система нарушается и уже не в состоянии метаболизировать серотонин в достаточном количестве, последний накапливается в матке. Это, в свою очередь, вызывает ее сокращения, так как действие серотонина на матку в этом отношении хорошо известно, и создает условия для выкидыша. Авторы полагают, что исчезновение при беременности из мочи 5-оксинидолуксусной кислоты свидетельствует об угрозе аборта. Если эта стадия своевременно распознается, плод можно спасти введением антисеротониновых препаратов (Sulman, 1968; Sadowsky и др., 1973).

Центральное действие серотонина

Анализ путей действия серотонина показывает, что этот амин у особей обоего пола способен оказывать влияние на половую систему не только действуя на периферии. Однако он не влияет непосредственно на гипофиз. Об этом свидетельствуют опыты, в которых гипофизы крыс инкубировались с 1—5, 10 или 100 мкг/мл серотонина. При таких условиях базальный уровень секреции фолликулостимулирующего гормона в инкубационную среду не изменился. Сходные данные получены в аналогичных условиях при изучении скорости секреции лютеинизирующего гормона. Эти результаты свидетельствуют о том, что серотонин не действует непосредственно на фолликулостимулирующую и лютеинизирующую функции аденогипофиза (Kamberi, McCann, 1969; Schneider, McCann, 1969; Kamberi, Schneider, McCann, 1970).

Вопрос о возможном влиянии серотонина на гипоталамическую зону гипоталамуса пока еще не может считаться решенным, поскольку имеются две группы работ, результаты которых весьма противоречивы. Так, существуют данные, свидетельствующие против такого пути влияния этого амина на гипоталамическую-половую систему. Добавление серотонина (0,5—5 мкг/мл) в инкубационную среду, где находился аденогипофиз вместе с тканью медиально-базального гипоталамуса не изменяло базального уровня секреции лютеинизирующего (Schneider, McCann, 1969) и фолликулостимулирующего (Kamberi, Schneider, McCann, 1970) гормонов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в опытах *in vitro* серотонин не оказывает влияния ни на уровень гипоталамических гормонов, ни на уровень гипоталамических освобождающих их факторов (McCann и др., 1972).

Более прямое доказательство отсутствия влияния серотонина на гипоталамическую зону гипоталамуса получено в опытах с введением кристаллов серотонина в срединное возвышение предварительно кастрированным самцам крыс. Авторы не отмечали изменений в аденогипофизе содержания лютеинизирующего гормона (Fraschini и др., 1968b). Некоторые исследователи не обнаружили изменений веса яичников и гипофизов у крыс, которым серотонин или его предшественник (по 100 мкг) вводили в течение 10 дней в боковой желудочек головного мозга (De Prosio, Hurley, 1971). Однократное внутримозговое введение этого амина (200 мкг) половозрелым крысам в день проэструса не оказывало ингибирующего влияния на последующую овуляцию (Wilson, McDonald, 1974).

По данным Рубинштейна и Сойера (Rubinstein, Sawyer, 1970), нембутал, введенный крысам до критического периода, блокирует овуляцию. На таком фоне введение в третий желудочек серотонина в дозе эквимолярной адреналину, вызывавшему в этих условиях овуляцию, было не эффективным. Однако, если признать, что серотонин оказывает на овуляцию ингибирующее влияние, вряд ли можно было ожидать в опытах этих авторов какого-либо эффекта со стороны вводимого серотонина.

Все же в настоящее время вопрос о гипоталамическом уровне влияния серотонина на половую систему не может быть решен отрицательно. О возможности его влияния на гипоталамус свидетельствуют, в частности, опыты с гомогенатами гипоталамической ткани, взятой от интактных и кастрированных крыс. В этих условиях добавление в инкубационную среду серотонина понижало потребление кислорода гипоталамической тканью, особенно кастрированных крыс (Campos, Ladosky, 1972). Имеются и более прямые доказательства.

Введение в третий желудочек интактным самцам крыс 4 мкг серотонина существенно не изменяло в крови уровень лютеинизирующего гормона, определявшийся радиоиммунным методом. В то же время после кастрации в таких же условиях опытов серотонин значительно понижал содержание этого гормона в плазме крови (Schneider, McCann, 1969, 1970; McCann и др., 1972).

Хотя в опытах *in vitro*, как уже говорилось выше, серотонин не оказывал на гипоталамическом уровне какого-либо действия на секрецию гонадотрофных гормонов гипофиза (Schneider, McCann, 1969; Kamberi, Schneider, McCann, 1970), в других работах, проведенных в условиях целостного организма, эти же исследователи обнаружили четкий ингибирующий эффект серотонина. Так, было показано, что введение серотонина (2,5 или 5 мкг) в III желудочек мозга крыс, находящихся под нембуталовым паркозом, сопровождается уже через час достоверным падением в периферической крови уровня лютеинизирующего гормона, который определялся радиоиммунным методом. В то же время перфузия серотонином портальных сосудов гипофиза в течение 30 мин не изменяла содержания этого гормона в крови (Kamberi, Mical, Porter, 1970).

Позднее Камбери с соавторами (Kamberi и др., 1971), также применяя радиоиммунный метод определения гормонов, обнаружил, что у самцов крыс в аналогичных условиях введение серотонина в III желудочек мозга сопровождалось отчетливым угнетающим

Таблица 12

Влияние серотонина (50 мкг) на уровень пролактина и фолликулостимулирующего гормона (по Kamberi и др., 1971)

Время с момента введения, мин	Про лактин	Фолликуло-стимулирующий гормон
	% от исходного	
0	100	100
10	155 ± 7,0	92 ± 0,9
20	—	83 ± 1,2
30	266 ± 15,2	74 ± 1,3
60	—	63 ± 1,6
90	—	55 ± 1,5
120	—	52 ± 0,6

влиянием и на уровень фолликулостимулирующего гормона в крови. Одновременно серотонин повышал в периферической крови содержание пролактина. Эти результаты представлены в таблице (табл. 12), составленной по цифровым данным этих авторов.

В то же время перфузия гипофиза серотонином через портальные сосуды не изменяла концентрации в плазме крови ни пролактина, ни фолликулостимулирующего гормона. Авторы пришли к заключению, что серотонин оказывает угнетающее влияние на выделение гипоталамических про-

лактин-ингибирующего фактора и фактора, освобождающего фолликулостимулирующий гормон.

Однако в недавних исследованиях в сходных условиях опытов, проведенных на интактных и кастрированных самцах белых крыс, эта же группа авторов, подтвердив активирующее действие серотонина на уровень в крови пролактина, не смогла обнаружить его влияния на уровень в крови фолликулостимулирующего гормона (Porter и др., 1971/1972). Причина таких различий остается пока еще неясной и для самих исследователей. Более того, определяя в этой же работе влияние серотонина, вводимого в III желудочек мозга, на содержание в крови лютеинизирующего гормона, авторы обнаружили в отличие от более ранних исследований (Kamberi, Mical, Porter, 1970), что серотонин вызывает не ингибцию, а стимуляцию секреции этого гормона. Через 20 мин уровень в крови лютеинизирующего гормона повысился в 3 раза, а через 40 мин — в 5 раз по сравнению с исходным. Портер и соавторы (Porter и др., 1971/1972) не видят объяснений таким противоречиям. Однако нельзя исключить, что эти различия могут быть связаны с величинами применяемых доз: ингибирующий эффект был получен при введении 2,5 или 5 мкг серотонина креатинил-сульфата (Kamberi, Mical, Porter, 1970), тогда как активирующий — при использовании 50 мкг (Porter и др., 1971/1972). Такому предположению соответствуют результаты, недавно полученные другими исследователями. Вводя малую дозу серотонина (2 мкг) в III или боковой желудочек мозга на фоне подкожно введенного паргиллина (40 мкг на крысу), авторы установили, правда косвенными методами, угнетающее действие серотонина на синтез и секрецию в гипоталамусе фолликулостимулирующего рилизинг-фактора (Moszkowska и др., 1973).

Таким образом, в настоящее время наиболее четкие и однозначные результаты получены лишь в отношении одного гонадотрофного гормона гипофиза — пролактина, секрецию которого, по мнению различных исследователей, серотонин стимулирует. Механизм такого влияния все же остается неясным. Во всяком случае, в настоящее время нельзя рассматривать серотонин как единственный медиатор, активирующий секрецию пролактина. О том, что вопрос этот достаточно сложен и еще весьма далек от разрешения, свидетельствуют опубликованные недавно опыты (Kordon и др., 1971/1972, 1973/1974). Введение лактирующим крысам *p*-хлорфенилаланина вызывало полную блокаду секреции пролактина в кровь. Этот эффект был длителен и исчезал только через 120 ч. 5-окситриптофан восстанавливал секрецию пролактина в таких условиях. Однако полностью объем секреции этого гормона восстанавливался лишь в присутствии сосущих мать крысят. Если крысята не сосали, восстановление секреции пролактина было слабым. На основании полученных данных авторы приходят к заключению, что восстановление уровня серотонина в мозге оказывает перmissive действие на способность выделения пролактина гипофизом в ответ на сосание. Само по себе повышение синтеза этого амина не вызывает выделения пролак-

тина аденогипофизом в такой степени, как это происходит после сосания.

Ряд авторов полагает, что серотонин головного мозга оказывает угнетающее влияние на некоторые функции гипофизарно-половой системы с участием эпифиза, хотя эта точка зрения разделяется далеко не всеми. Так, показано, что хроническое потребление *p*-хлорфенилаланина с питьевой водой отчетливо повышает у крыс число эстральных фаз. Эпифизэктомия исключает возможность такого влияния ингибитора синтеза серотонина на половой цикл. Эти результаты послужили основанием для вывода, что серотонин способен участвовать в регуляции эстрального цикла и что его влияние осуществляется через эпифиз (Airaksinen, McIsaac, 1968). Такому заключению соответствуют и наблюдения Баума (Baum, 1968) о том, что у содержащихся в темноте самцов крыс удаление эпифиза в 3-дневном возрасте сопровождается более ранним проявлением признаков половой активности, чем у их интактных собратьев по пометам, содержащихся в тех же условиях (рис. 14).

Недавние исследования вновь заставляют задуматься о связи между действием серотонина головного мозга на половую систему и функцией эпифиза. Как известно, фронтальная деафферентация медиально-базального гипоталамуса сопровождается стойким эструсом и развитием ановуляторного синдрома (Hálasz, Gorski, 1967). Если у таких крыс удалить эпифиз или верхние шейные симпатические ганглии, овуляция восстанавливается приблизительно в 60% случаев (Mess и др., 1973), причем почти у половины таких животных возникала беременность. Если же крысам с фронтально деафферентированным гипоталамусом и удаленным эпифизом вводить в течение месяца серотонин, восстановления овуляции не происходит (Mess и др., 1973; Tima и др., 1973). Авторы приходят к заключению, что эпифизэктомия восстанавливает нарушенную секрецией гипоталамуса секрецию лютеинизирующего гормона аденогипофиза, снимая действие мелатонина эпифиза на серотонинэргические механизмы мозга.

Еще ранее было обнаружено, что мелатонин способен повышать, особенно в гипоталамусе и среднем мозге, содержание серотонина (Anton-Tay и др., 1968).

Видимо, в ингибирующем эффекте серотонина головного мозга на ряд сторон половой функции играет роль его взаимодействие с половыми гормонами. Это касается животных обоего пола. Например, показано, что усиление сексуального поведения, вызванного *p*-хлорфенилаланином, угнетается кастрацией и резко усиливается введением тестостерона (табл. 13). Это свидетель-

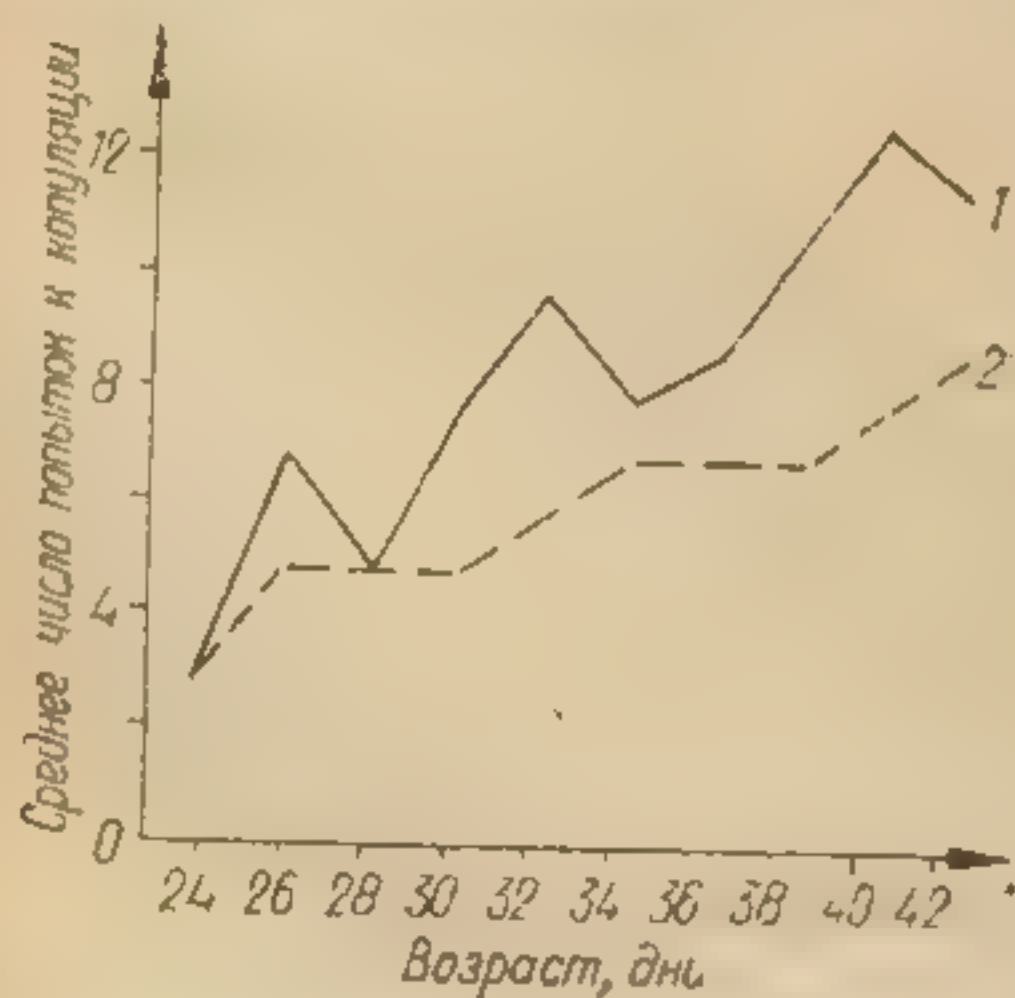


Рис. 14. Частота попыток к копуляции с рецетивными самками 16 эпифизэктомизированных (1) и 21 ложнопериоперированных (2) самцов крыс (по Baum, 1968).

ствуется о важной роли мужского полового гормона в угнетающем эффекте серотонина на половое поведение самцов. Понижение уровня этого амниа вызывает половое возбуждение только в присутствии тестостерона и, наоборот, тестостерон слабо активизирует половое поведение при нормальной концентрации серотонина в головном мозге (Gessa и др., 1970).

Предварительное введение прогестерона препятствует ингибирующему влиянию серотонина на овуляцию, вызванную у неполовозрелых крыс введением СЖК (Endersby и др., 1970). Как известно (Kobayashi и др., 1969), прогестерон играет существенную роль в механизмах овуляции. Его количество нарастает после критического периода (Uchida и др., 1969). У кастрированных самок усиление эстрального поведения (лордозная реакция) вызывается последовательным введением эстрадиола и прогестерона. Аналогичный эффект можно наблюдать, если прогестерон заменить *p*-хлорфенилаланином (Meyerson, Lewander, 1970). Такие же данные получены и на мышах разных линий, которым вводили эстроген и *p*-хлорфенилаланин (Hansult и др., 1972). Следовательно, эстрадиол оказывает стимулирующее влияние на половое поведение при пониженном содержании серотонина. Однако решение вопроса о взаимодействии этого амниа и половых гормонов осложняется тем, что в опытах указанных авторов, ни эстрадиол, ни прогестерон не оказывали влияния на обмен серотонина в головном мозге. Мейерсон и Левандер (Meyerson, Lewander, 1970) пытаются объяснить это противоречие тем, что для анализа они брали довольно большие участки мозга, а изменение уровня серотонина на фоне прогестерона может носить более локальный характер, поэтому его трудно уловить.

Резюмируя факты, изложенные в этом разделе, можно отметить следующее. По современным представлениям серотонин способен ингибировать функции гонад у животных обоего пола. Однако в наши дни еще мало известно о механизмах ингибирующего влияния серотонина на гипофизарно-половую систему. У самцов этот амниа способен непосредственно в семенниках тормозить синтез андрогенов и активизировать метаболизм тестостерона. Здесь его ингибирующий эффект проявляется, видимо, на уровне ферментных систем. Имеются данные, что серотонин способен оказывать прямое влияние на половые органы и у самок. Накопление его в матке может вызвать прерывание беременности.

Другой уровень действия серотонина на гонады — гипоталамус-гипофиз. Хотя сейчас уже можно, видимо, отвергнуть его прямое

Таблица 12

Влияние кастрации и прогестерона на половое поведение крыс, децеллированное р-хлорфенилаланином (pCPA) (по Gessa и др., 1970)

Крысы	Процент животных, совершивших попытки к копуляции после введения		
	pCPA	pCPA+тестостерон	тестостерон
Интактные	27,5	100*	12,5
Кастраты	0	80	0

* Половое возбуждение продолжалось несколько дней. Каждое вещество вводили 40 животным.

действие на гипофиз, участие в этом процессе гипоталамуса все еще является неясным. О связи серотонина центральной нервной системы с деятельностью половых желез свидетельствуют данные об изменении уровня этого амина в гипоталамусе в течение эстрального цикла. Тем не менее работы подобного рода, строго говоря, не позволяют сделать определенный вывод о причинной зависимости в такой связи. Колебания уровня серотонина в гипоталамусе могут служить непосредственной причиной изменений в балансе половых гормонов, но его содержание в гипоталамической области может изменяться и вторично вследствие действия половых гормонов.

Из возможных влияний серотонина на гонадотрофные гормоны гипофиза наиболее определены сведения о его активирующем эффекте на секрецию пролактина. Это действие осуществляется, как полагают, благодаря угнетающему влиянию амина на гипоталамический пролактинигибирующий фактор. На секрецию других гонадотрофных гормонов, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего, серотонин, возможно, оказывает тормозящее влияние, хотя эти факты нуждаются в дальнейших доказательствах.

Наконец, еще предстоит установить значение взаимодействия серотонина и катехоламинов, роль которых в деятельности половых желез становится все более очевидной, а также взаимоотношения серотонина с гормоном эпифиза — мелатонином.

Б. МЕЛАТОНИН

В настоящее время у большинства исследователей не вызывает сомнения, что мелатонин способен оказывать угнетающее влияние на гипофизарно-половую систему. К такому заключению приводят результаты многочисленных опытов с изменением суточного фотопериодизма, опыты с удалением эпифиза, эксперименты с введением экстрактов шишковидной железы и, наконец, данные о действии самого мелатонина.

ВЛИЯНИЕ НА ПОЛОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ ИЗМЕНЕНИЯ СУТОЧНОГО ФОТОПЕРИОДИЗМА, УДАЛЕНИЯ ЭПИФИЗА ИЛИ ВВЕДЕНИЯ ЕГО ЭКСТРАКТОВ

Изменения суточного фотопериодизма

Как уже говорилось, при содержании животных в темноте или в условиях укороченного суточного периода освещения, в эпифизе активируется фермент, участвующий в образовании мелатонина, и происходит усиленный синтез этого гормона. Сходный эффект наблюдается и после ослепления животных. Результатом всех этих экспериментальных воздействий является угнетение функций гипофизарно-половой системы, что было отмечено, прежде всего, при изучении веса органов.

Если поместить животное на длительный срок в условия почти полной темноты (23 часа в сутки) или ослепить его, то это ведет к падению веса половых и придаточных желез (Hoffman, Reiter, 1965; Wurtman и др., 1968; Kinson, Robinson, 1970; Sorrentino, Reiter, 1971). У самцов крыс, содержащихся в течение 72 дней в постоянной темноте, вес семенников, семенных пузырьков и простаты составлял соответственно 29; 6,2 и 6% по сравнению с контрольными животными. Причем гистологически обнаруживались признаки атрофии этих желез, а в семенниках, кроме того, резкое угнетение процессов сперматогенеза (Itoh и др., 1962).

Концентрация тестостерона в семенниках и в крови у хорьков, содержащихся на свету, значительно выше, чем у животных того же вида в темноте. Однако у этих двух групп животных авторы не смогли выявить в эпифизе различий в содержании мелатонина (Baum и др., 1971). Видимо, одной из причин является применение биологического метода определения мелатонина по реакции просветления кожи лягушки без четкой количественной оценки полученных результатов.

В других исследованиях определяли влияние темноты на сперматогенез и стероидогенез в семенниках у золотистых хомяков (Desjardins и др., 1971). Эти опыты подтвердили, что содержание животных в постоянной темноте значительно снижает вес семенников, семенных пузырьков и вентральной простаты. Синтез тестостерона в опытах *in vitro*, а также его концентрация в плазме периферической крови животных, содержащихся в темноте, были значительно ниже, чем у животных, находившихся в условиях 14-часового светового периода. Уместно отметить, что концентрация мужского полового гормона в плазме крови падала прямо пропорционально времени содержания животных в темноте (табл. 14).

К таким же результатам приводит и удаление глаз. Через 6—8 недель после двусторонней энуклеации у хомяков вес семенников падает до 1/10, а семенных пузырьков — до 1/3 их нормального веса (Reiter, 1968a). У молодых животных после такой операции происходит задержка полового созревания, причем это явление длительное: у крыс и хомяков даже через 150 дней после удаления глаз отмечаются четкие признаки задержки развития семенных пузырьков и половых желез (Reiter, 1968b).

При изменении суточного фотопериодизма нарушения гипофизарно-половой системы происходят не только у самцов, но и у самок. Если у животных, содержащихся в почти постоянной темноте, удалить один из яичников, то характерная для контрольных животных гипертрофия второго яичника не происходит (Norris, 1970; Sorrentino, Benson, 1970; Vaughan, Benson, Norris, 1970; Rubin, Traub, 1971).

Таблица 14

Концентрация тестостерона в плазме периферической крови через разное время пребывания самцов хомяков в темноте (по Desjardins и др., 1971)

Число дней в темноте	Количество определений	Тестостерон, мкг/100 мл
0	5	1,85 ± 0,09
12	5	0,99 ± 0,05
22	6	0,69 ± 0,04
42	6	0,23 ± 0,04

Наоборот, постоянное освещение животных сопровождается развитием непрерывного эструса, но без наступления овуляции (Lawton, Schwartz, 1965), что пытаются объяснить небольшой гиперсекрецией лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов гипофиза (Daane, Parlow, 1971). Этим данным соответствуют результаты исследований, проведенных на гипофизэктомированных самцах крыс, части которых вводили гипофизы от животных той же линии, возраста и пола. Постоянное освещение крыс с гипофизарными трансплантатами увеличивало вес яичников на 65%, а матки на 100%, по сравнению с гипофизэктомированными особями (Piacsek, Meites, 1967). Авторы полагают, что непрерывное освещение повышает в гипоталамусе уровень гонадотрофных факторов, и особенно фактора, активирующего фолликулостимулирующую функцию аденогипофиза. Эти факты также могут косвенно наводить на мысль о связи мелатонина эпифиза с гипофизарно-половой системой.

В заключение представляется уместным подчеркнуть особое значение для изучения роли мелатонина экспериментов, в которых используются ситуации с измененным суточным фотопериодом. Создавая определенный режим освещенности, можно тем самым усиливать или ослаблять синтез эндогенного мелатонина, т. е. гормона, присутствующего в эпифизе животного в естественных условиях. Несомненно, реакция гипофизарно-половой системы на изменение количества эндогенного мелатонина будет более физиологичной, чем, скажем, на многодневные введения экзогенного гормона.

Однако естественно, что на таких моделях не представляется возможным решение всех вопросов, связанных с эффектами, механизмом действия или путями влияния мелатонина на гонады. Кроме того, следует учитывать и ту возможность, что в условиях измененного фотопериодизма определенное влияние на гипофизарно-половую систему будет оказываться и за счет других метоксипиридов, образующихся в эпифизе. Невозможность дифференцировать эффекты мелатонина и остальных активных начал эпифиза является недостатком и другого приема, широко используемого исследователями, — удаления шишковидной железы.

Эпифизэктомия

Эпифизэктомия, по данным многих авторов, сопровождается увеличением веса гонад и придаточных половых желез. Удаление эпифиза ускоряет половое созревание у самок крыс (Thieblot, Blair, 1963; Relkin, 1971) и повышает вес семенных пузырьков и вентральной простаты (Roth, 1964). Хотя эпифиз оказывает ингибирующее влияние на рост организма, а это, в свою очередь, естественно, может затормозить половое созревание, имеются основания полагать, что механизмы его антигонадотрофного действия и влияния на рост, видимо, различны (Osman и др., 1972).

Зимой в репродуктивных органах хомяков происходят атрофические изменения. Этому препятствует удаление эпифиза. Более того, эпифизэктомированные хомяки обоего пола в зимний период

сохраняют
Доказат
рование пол
тестостерона
рона в семе
чивался в т
физ влияет
но не надпо
тов на каст

В проти
дится заклю
вает незнач
Benagiano,
в настоящее
угнетает фу
ингибирую

Сейчас
сти еще об
половых жел
щих, что ак
щее — темн
рез четыре
взрослых хо
трофия оста
мало прибав
физ, то в те
а матки в д
зультаты ви
(1972 и па к
son, 1970).

Сущест
бирующего
получены п
(Relkin и др
сопровождает
в крови же
зывало в об
пофизе до у
лись в усло
время в кро
нии животн
1972). Пред
тина в аден
уровне гипо
щее действи
Некотор
на функцию
ми, в котор
ной железе

сохраняют репродуктивную способность (Reiter, 1973/1974).

Доказательства того, что удаление эпифиза вызывает активирование половой системы были получены и при прямом определении тестостерона методом двойной изотопной метки. Уровень тестостерона в семенниковой вене после эпифизэктомии самцов крыс увеличивался в три раза (Kinson, Peat, 1971). Уместно отметить, что эпифиз влияет только на тестостерон, продуцируемый семенниками, но не надпочечниками. Такой вывод был сделан на основании опытов на кастрированных крысах (Relkin, 1972в).

В противоречии с данными большинства исследователей находится заключение авторов, полагающих, что у крыс эпифиз оказывает незначительное регулирующее влияние на гонады (Kincl, Benagiano, 1967; Morin, 1973). Однако большинство исследователей в настоящее время считают, что эпифиз, продуцирующий мелатонин, угнетает функцию половых желез, а его удаление снимает такой ингибирующий эффект.

Сейчас уже можно говорить с достаточной степенью уверенности еще об одной стороне участия эпифиза в регуляции функции половых желез. Речь идет о многочисленных фактах, свидетельствующих, что активирующее половые железы действие света и угнетающее — темноты, осуществляется с вовлечением эпифиза. Так, через четыре недели после односторонней кастрации и содержания взрослых хомяков в темноте (23 ч в сутки) компенсаторная гипертрофия оставшегося семенника почти не проявляется, а матка мало прибавляет в весе. Если же предварительно удалить эпифиз, то в тех же условиях вес семенника увеличивается в три раза, а матки в два раза (Hoffman, Reiter, 1965, 1966). Аналогичные результаты выявлены в опытах на слепых хомяках (Reiter, 1968 а; 1972 и на крысах (Motta и др., 1967; Reiter, 1967; Sorrentino, Benson, 1970).

Существенные данные, относящиеся уже к механизмам ингибирующего действия эпифиза на систему гипофиз-половые железы, получены недавно. Было установлено, что постоянная темнота (Relkin и др., 1972) или энуклеация глаз (Donofrio, Reiter, 1972) сопровождается понижением содержания в гипофизе пролактина, в крови же его концентрация повышалась. Удаление эпифиза вызвало в обоих случаях восстановление количества пролактина в гипофизе до уровня, характерного для животных, которые содержались в условиях обычного лабораторного освещения. В то же время в крови после эпифизэктомии, как и при постоянном освещении животных, уровень этого гормона понижался (Relkin и др., 1972). Предположено, что влияние эпифиза на содержание пролактина в аденогипофизе и периферической крови осуществляется на уровне гипоталамуса, где шишковидная железа оказывает тормозящее действие на пролактин-ингибирующий фактор (Relkin 1972а).

Некоторые доказательства влияния действующих начал эпифиза на функцию гипофизарно-половой системы связаны с экспериментальными, в которых изучалось введение различных экстрактов шишковидной железы.

Влияние экстрактов эпифиза

В 1954 г. Китэй и Альтшуле (Kitay, Altschule, 1954) сообщили, что введение в течение 14 дней самкам неполовозрелых крыс мало очищенного экстракта бычьего эпифиза сопровождается падением веса яичников. Гистологически в таких железах видны признаки, свидетельствующие об угнетении их функции. Впоследствии эти опыты были повторены с применением уже более очищенного от белков бычьего эпифизарного экстракта и получены аналогичные результаты (Wurtman и др., 1959). Кроме того, было установлено, что атрофия яичников зависит от применяемой дозы и длительности введения экстракта. Когда эпифизарные экстракты вводили в течение 4 недель, то, наряду с атрофическими изменениями гонад, у животных обнаруживали достоверное понижение веса гипофиза (Wurtman и др., 1959).

В дальнейшем было показано, что введение эпифизарных экстрактов сопровождается и другими признаками угнетения функции гонад. Так, например, у крыс в условиях непрерывного освещения экстракты эпифиза вызывают угнетение постоянного эструса (Wurtman и др., 1961; Moszkowska, 1963); у стареющих крыс состояние длительного эструса при введении экстрактов эпифиза сменяется состоянием анэструса (Meyer и др., 1961); у грызунов тормозится компенсаторная гипертрофия оставшегося яичника после удаления одной половой железы (Moszkowska, 1963; Vaughan и др., 1972); у самцов крыс наблюдается падение веса семенников, семенных пузырьков и вентральной простаты (Kitay, Altschule, 1954).

Имеются и другие данные, свидетельствующие об угнетающем влиянии эпифизарных экстрактов на функцию гонад. Неполовозрелым крысам вводили СЖК в дозах, не вызывающих овуляции, но достаточных для созревания яйцеклеток. Последующее введение 3 мкг лютеинизирующего гормона вызывало овуляцию. Однако она блокировалась, если вместе с лютеинизирующим гормоном вводился препарат, приготовленный из свежемороженых эпифизов крупного рогатого скота (Чазов и др., 1972).

Ингибирующее действие эпифизарных экстрактов на половую систему животных обоего пола осуществляется через гипофиз (Moszkowska, 1963; Thieblot, Blaise, 1963). Экстракт эпифиза, введенный животным, угнетает действие циркулирующих в крови гонадотропных гормонов и понижает их содержание в гипофизе (Thieblot, Blaise, 1963).

Следовательно, существует много фактов, которые говорят об угнетающем влиянии эпифизарных начал на половую систему. Вместе с тем работы последних лет заставляют учитывать тот факт, что наряду с мелатонином в эпифизе могут содержаться вещества и другой природы, которые, однако, также обладают способностью оказывать ингибирующее действие на половую систему (Thieblot, Blaise, 1967; Benson и др., 1971; Matthews и др., 1971). Такими веществами могут быть как индолы, например, 5-окситриптофол (Vilchez-Martinez, Debeljuk, 1972), так и соединения полипептидной природы

(Benson и др., 1971).
Более
веществ, о
бирующее,
и др., 196
1973). Поэт
ковидной и
венным сви
рующем эф
мелатонина
введением

ДЕЙСТ

Доволь

гипофиз-пол
ное введение
(Debeljuk,
Hoffman, 19
веса семенн
tino и др., 1
ние мелатон
чением коли
на мужские

Ингиби
ежедневном
его кристал
1971a). У ко
гормона уже
менников ум
Meyer, 1969)

Между
кристаллов
кожу непол
через 4, 8 и
добавочных
1973). В то
временный у
жание тестост
который сме
тации на ак
ные об актив
на гонады, п
(Kinson, Liu
данными, та
введением эт
был обнаруж
Berthelay, Bl
тация таких

(Benson и др., 1972; Matthews, Benson 1972; Orts, Benson, 1973).

Более того имеются данные о возможном присутствии в эпифизе веществ, оказывающих на гипофизарно-половую систему не ингибирующее, а стимулирующее влияние (Reiss и др., 1963; Ebels и др., 1965; Thieblot, Alassimone, Blaise, 1966; Moszkowska и др., 1973). Поэтому как эпифизэктомия, так и введение экстрактов шишковидной железы или ее подсадки могут служить лишь весьма косвенным свидетельством возможного участия мелатонина в ингибирующем эффекте на гонады. Прямым же доказательством действия мелатонина на гипофизарно-половую систему являются опыты с его введением на периферии или непосредственно в мозг.

ДЕЙСТВИЕ МЕЛАТОНИНА

Довольно отчетливо действие мелатонина проявляется на систему гипофиз-половые железы самцов. У особей мужского пола длительное введение этого метоксинида сопровождается уменьшением веса (Debeljuk, 1969; Debeljuk и др., 1970b; Sorrentino и др., 1971a; Hoffman, 1972) и размеров (Rust, Meyer, 1969) семенников, падением веса семенных пузырьков (Motta и др., 1967; Debeljuk, 1969; Sorrentino и др., 1971a) и вентральной простаты (Motta и др., 1967). Влияние мелатонина на вес семенников зависит от дозы, причем с увеличением количества ежедневно вводимого гормона эпифиза его эффект на мужские половые железы уменьшается (König и др., 1971).

Ингибирующее влияние проявляется не только при длительном ежедневном введении растворов мелатонина, но и при имплантации его кристаллов под кожу крыс один раз в неделю (Sorrentino и др., 1971a). У короткохвостых ласок при таком способе применения этого гормона уже через 3 недели размер семенников уменьшается в 2—4 раза (Rust, Meyer, 1969).

Между тем имплантация раз в месяц кристаллов мелатонина в агар-агаре под кожу неполовозрелых крыс не изменяла через 4, 8 и 12 недель вес семенников и добавочных половых желез (Kinson, Liu, 1973). В то же время авторы наблюдали временный угнетающий эффект на содержание тестостерона в семенной вене, который сменялся после третьей имплантации на активирующий (рис. 15). Данные об активирующем влиянии мелатонина на гонады, полученные Кинсоном и Лиу (Kinson, Liu, 1973) не являются неожиданными, так как еще ранее в опытах с введением этого гормона молодым крысам был обнаружен сходный эффект (Thieblot, Berthelay, Blaise, 1966). Однако, интерпретация таких результатов явно затрудне-

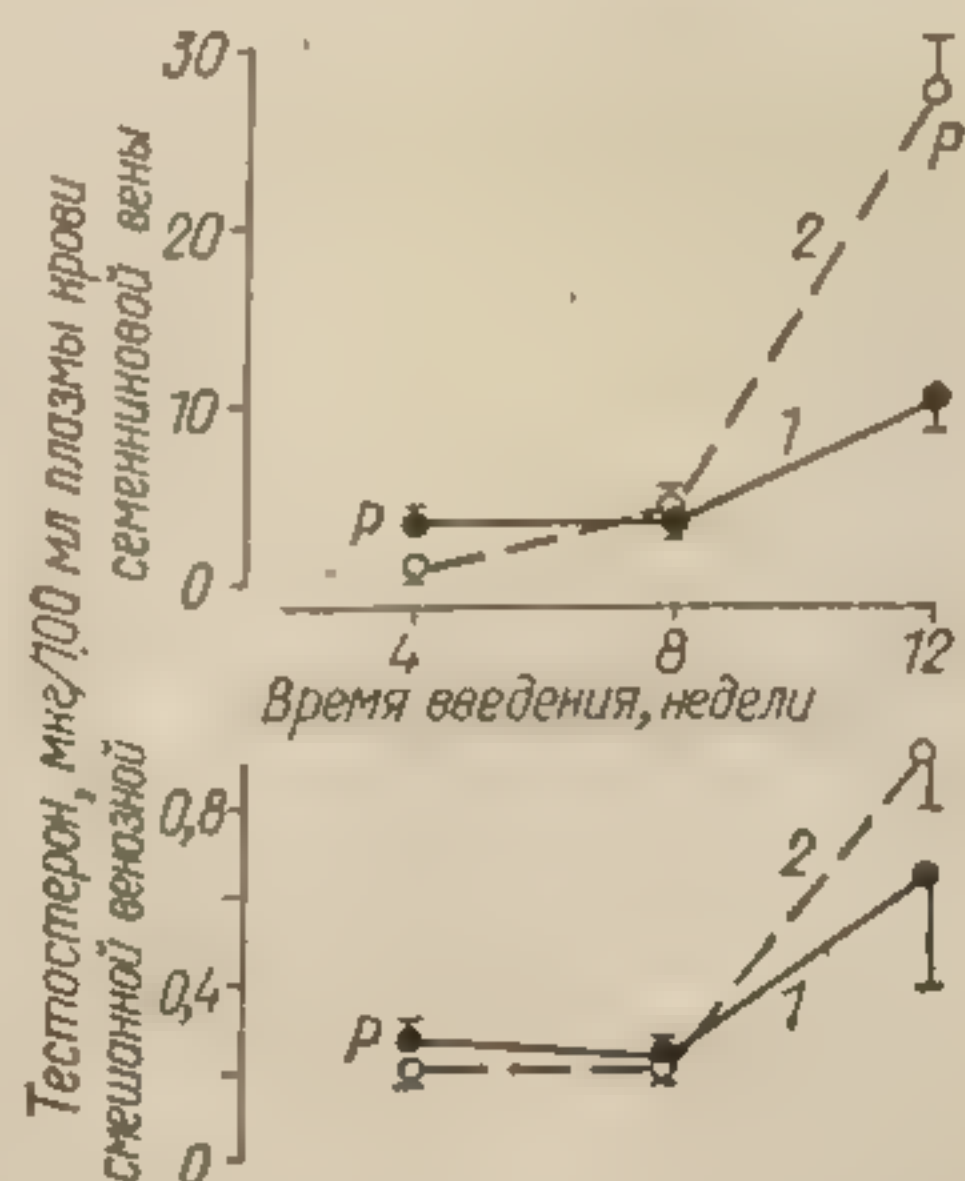


Рис. 15. Уровень тестостерона в крови после введения мелатонина ($M \pm m$) Р-различия между контролем и опытом достоверны ($p < 0,05$) (по Kinson, Liu, 1973).

1 — контроль; 2 — мелатонин.

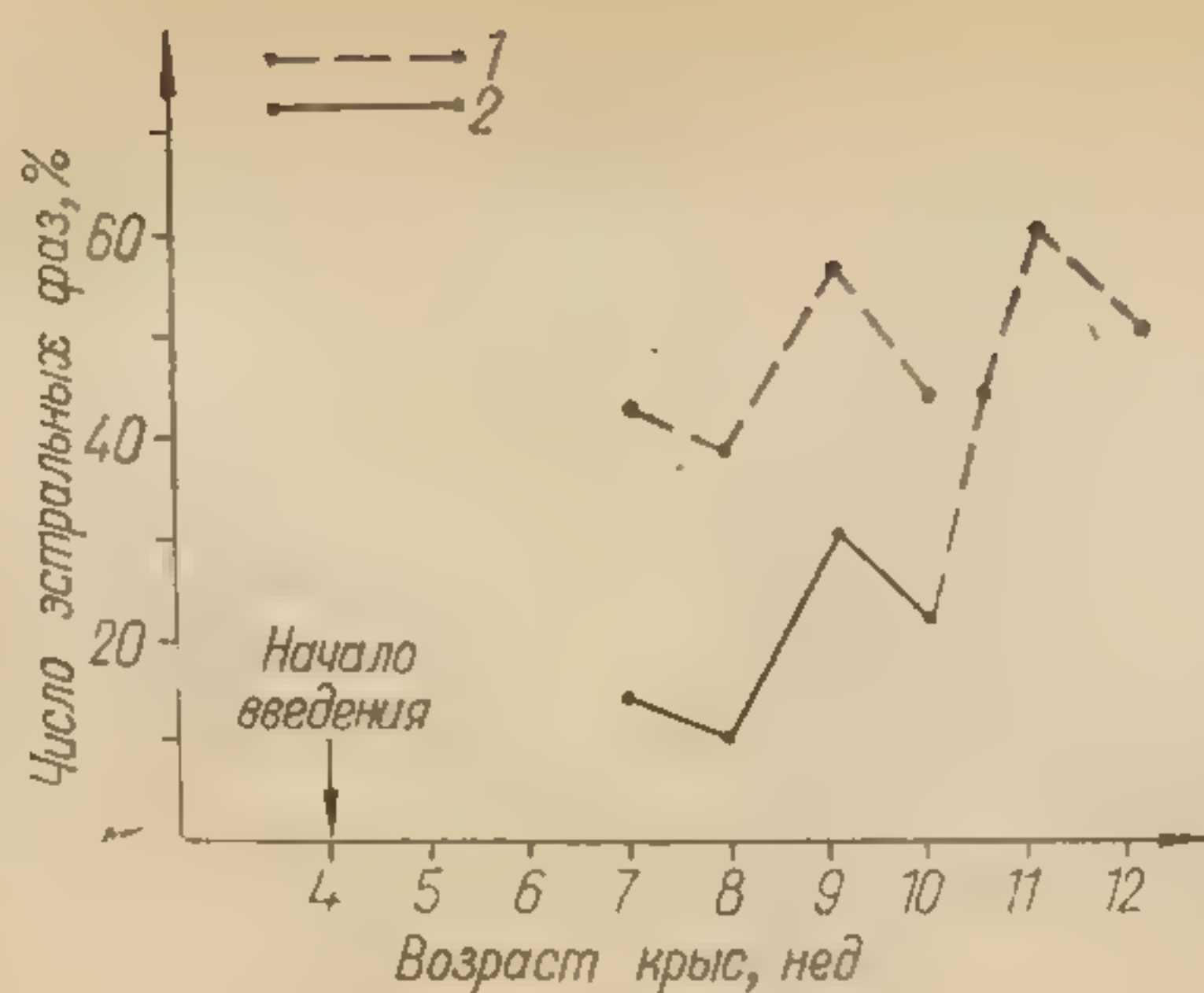


Рис. 16. Влияние мелатонина на число эстральных фаз (по Chu и др., 1964).

1 — растворитель; 2 — мелатонин.

Мелатонин оказывает выраженное угнетающее влияние на гонады не только у самцов, но и у самок. Повторные введения этого гормона вызывают падение веса яичников (Wurtman, Axelrod, Chu, 1963; Adams и др., 1965; Motta и др., 1967), матки (Motta и др., 1967; Rubin, Traum, 1971) и гипофиза (Adams и др., 1965; Motta и др., 1967; Mess, 1968; Rubin, Traum, 1971). На фоне повышенной концентрации мелатонина происходит уменьшение числа эстральных фаз (Wurtman, Axelrod, Chu, 1963).

В обстоятельно выполненных исследованиях Чу и соавторов (Chu и др., 1964) было обнаружено, что ежедневные внутрибрюшинные введения 20 мкг мелатонина неполовозрелым крысам вызывают у этих животных после полового созревания уменьшение числа эстральных фаз (проэструс + эструс + метаэструс) по сравнению с фазой покоя (диэструс). Аналогичный эффект отмечался после 6-недельного введения мелатонина под кожу в дозе 2 мкг в день. При этом число эстральных фаз падало до 20% от общего числа ежедневно изучаемых влагалищных мазков, тогда как у крыс, получавших один растворитель, изучаемый показатель состояния половой системы равнялся 45%. Когда же в опытной серии мелатонин заменялся растворителем, уже через 3 дня число эстральных фаз увеличивалось до 45%, а затем до 62%. Постепенно их количество вновь возвращалось к контрольному уровню (рис. 16).

На взрослых животных, по мнению авторов (Chu и др., 1964), действие гормона эпифиза проявляется слабее и его нельзя обнаружить, если применять ежедневно дозу менее 10 мкг. У животных же, которым мелатонин вводили по 10 мкг в течение 3 недель, число эстральных фаз уменьшалось до 27%. Через 3 дня после замены мелатонина растворителем этот процент достоверно увеличивался до 52. Когда же вновь произвели замену растворителя на гормон, через 2 недели число эстральных фаз опять понизилось до 32%.

на, поскольку в большинстве исследований отмечено ингибирующее его влияние. Определенное значение имеет, очевидно, возраст животных. Подсаживая раз в месяц мелатонин под кожу половозрелых крыс Лиу и Кинсон (Liu, Kinson, 1973) отметили угнетающий эффект на уровень мужского полового гормона и уже не смогли обнаружить повышения содержания тестостерона в семенной вене, установленное, как уже говорилось, в сходных опытах на более молодых крысах (Kinson, Liu, 1973).

Сходный эффект
исследователи
Удаление

эпифизэктомии
ежедневные в
зывали значи
фаз у взрослых
малые дозы
порядка, что
эпифизом кр

Повторные
на животных
овуляция инд

Мелатонин
при длительном
постоянный э
вещения. Одн
инна понижает
непрерывном

Ингибиру
ная гипертро
сторонней ова
кастрации и
гипертрофия
ние мелатонин
вес оставшейс
Одновременно
стологическом
регрессивные
связанных с п

Угнетающ
фию выражен
при однократн
с соавторами
односторонней
мелатонина у
рофия оставше
ствие обратно
операции (М.
угнетающий эф
24 ч после уд
наиболее эффе
пертрофии в т
одного яичник
эстрогенов на

При однок
ствие на проце
временное. Есл
10 дней можно

Сходный угнетающий эффект мелатонина был получен этими же исследователями и на самках мышей.

Удаление эпифиза потенцирует действие мелатонина. На фоне эпифизэктомии, которая, как известно, повышает число эструсов, ежедневные введения не только 10 мкг, но и 1 мкг мелатонина оказывали значительное угнетающее влияние на процент эстральных фаз у взрослых крыс (Chu и др., 1964). Уместно отметить, что минимальные дозы, применявшиеся в работе этих авторов, были того же порядка, что и суточное количество мелатонина, синтезируемого эпифизом крыс (Wurtman, Axelrod, Phillips, 1963).

Повторные инъекции мелатонина оказывают влияние не только на животных со спонтанной овуляцией, но и на грызунов, у которых овуляция индуцируется (M. Vaughan, G. Vaughan и др., 1972).

Мелатонин действует блокирующе и на эструс, возникающий при длительном освещении. Как известно, один из способов вызвать постоянный эструс — поместить самку в условия постоянного освещения. Однократное внутрибрюшинное введение 20 мкг мелатонина понижает число эстральных фаз у крыс, содержащихся при непрерывном освещении (Wurtman, Axelrod, Chu, 1963).

Ингибируется гормоном эпифиза и выраженная компенсаторная гипертрофия оставшегося яичника, происходящая после односторонней овариэктомии. Через девять дней после односторонней кастрации и ежедневного введения мелатонина в дозе 0,1—2,5 мг, гипертрофия оставшегося яичника угнеталась на 24%. Если введение мелатонина продолжалось более длительный срок (20 дней), вес оставшейся железы по сравнению с удаленной падал на 35%. Одновременно отмечалось падение веса матки и гипофиза. При гистологическом изучении такого яичника обнаруживались четкие регрессивные изменения в фолликулярном аппарате и в структурах, связанных с продукцией желтых тел (Rubin, Traut, 1971).

Угнетающий эффект мелатонина на компенсаторную гипертрофию выражен достаточно отчетливо, так как он проявляется даже при однократном введении гормона. Это показано в опытах Воган с соавторами (Vaughan, Benson, Norris 1970): через 10 дней после односторонней овариэктомии и одномоментного введения 100 мкг мелатонина у мышей отчетливо тормозится компенсаторная гипертрофия оставшегося яичника. Обнаруживаемое ингибирующее действие обратно пропорционально времени введения мелатонина после операции (M. Vaughan, Reiter, G. Vaughan, 1971). Наибольший угнетающий эффект этот гормон оказывает при введении в первые 24 ч после удаления яичника. Авторы полагают, что мелатонин наиболее эффективно действует на процессы компенсаторной гипертрофии в то время, когда понижается (в результате удаления одного яичника) ингибирующее влияние циркулирующих в крови эстрогенов на чувствительные к ним гипоталамические центры.

При однократном введении этого гормона его угнетающее действие на процессы компенсаторной гипертрофии явление, видимо, временное. Если мелатонин вводился в день операции, то спустя 10 дней можно отчетливо видеть, что вес оставшегося яичника уве-

личивается очень мало. Однако через 20 или 30 дней вес оставшейся железы уже почти не отличается от яичника контрольных животных (Reiter и др., 1972).

Важно отметить, что мелатонин может проявлять свое действие на животных, находящихся еще в пренатальном периоде развития. Если его вводить крысам в дозе 500 мкг в течение последних четырех дней беременности, то у родившихся самок можно наблюдать задержку открытия влагалища и понижение соотношения между эстральной фазой и фазой покоя (M. Vaughan, O'Steen, G. Vaughan, 1970). Имеются данные этих же авторов и о возможном участии мелатонина в процессах полового дифференцирования, на описании которых мы уже останавливались, отмечая соответствующие эффекты серотонина. Нам представляется небезынтесной одна из предпосылок этого исследования (M. Vaughan, O'Steen, G. Vaughan, 1970): из трех, как авторы называют, «классических», методов воспроизведения постоянного эструса — эструс, вызванный непрерывным освещением, возрастной эструс (эструс «средних лет») и вызванный перинатальной андрогенизацией, два первых, по-видимому, связаны с функцией эпифиза. Во всяком случае как эструс, появляющийся при постоянном освещении, так и возрастной могут быть прерваны введением экстрактов эпифиза. Изучая постоянный эструс, возникающий вследствие постнатальной андрогенизации, эти исследователи показали, что в механизмы и этого вида эструса, по-видимому, вовлекается эпифиз. Оказалось что введение мелатонина в пренатальном периоде или на 2-й или 6-й день после рождения уменьшило в последующих эстральных циклах этих самок количество эстральных фаз и увеличило продолжительность диэструса. Введение мелатонина вместе с тестостероном новорожденным также уменьшало случаи постоянного эструса, возникавшие после введения тестостерона, и способствовало установлению, хотя и неправильного, вагинального цикла.

Помимо доказательств возможного участия мелатонина в деятельности гипофизарно-полового комплекса, полученных при изучении влияния этого гормона на половой аппарат, ряд исследователей приходит к аналогичному заключению, используя в качестве индикатора содержание в крови или в гипофизе гонадотрофных гормонов.

Ранее в опытах на неполовозрелых самцах крыс, которые находились при постоянном освещении и получали ежедневно на протяжении 18—20 дней по 100—500 мкг мелатонина, Дебельюк (Debeljuk, 1969) не обнаружил в гипофизе изменений ни лютеинизирующего, ни фолликулостимулирующего гормона. Однако в последующих работах на аналогичных животных, содержащихся в обычных условиях освещения и на взрослых кастрированных крысах того же пола, этот автор, удлив ежедневные подкожные введения 300—750 мкг мелатонина до 30—33 дней, обнаружил падение содержания лютеинизирующего гормона в гипофизах (Debeljuk и др., 1970а, б).

С помощью радиоиммунных методов некоторым исследователям удалось установить ингибирующее влияние мелатонина на гипофизарно-половую систему и у самок. Угнетающее влияние метоксини-

дола показ
ронне и
Norris, 197
ской крови
торных вв
секреции
ней овари
ными внут
бирующий
(Norris, 19

Оказы
стимулиру
нии отчетл
эструса чер
тонина уро
Meites, 197

Хотя
телей смог
зарно-поло
мелатонина

У овец
ся повыше
эпифизэктом
что побудил
физа в регу
(Roche и др

Не оди
вия мелато
Воган с соа
денне на 13
влагалища.

мелатонина

Melsaas и др

Рядом а
половозрел
по 30 или
не нашли н
ных обоего
крыс. Фарр
различия в
в период на
ситриптофол
нию, что год

Причини
изучении дей
ными. Нам
в активност
исследовател
и др., 1964),

доля показано на гонадотрофные функции гипофиза крыс с односторонне и двусторонне удаленными яичниками (Vaughan, Benson, Norris, 1970). Содержание гонадотрофных гормонов в периферической крови у этих животных отчетливо понижалось на фоне повторных введений мелатонина. Кроме того, обнаружено, что угнетение секреции фолликулостимулирующего гормона на фоне односторонней овариэктомии вызывается не только повторными, но и однократными внутрибрюшинными инъекциями мелатонина, причем ингибирующий эффект линейно связан с логарифмом применяемой дозы (Norris, 1970).

Оказывая, по-видимому, угнетающее действие на фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны гипофиза, мелатонин отчетливо активизирует секрецию пролактина. Так, в фазу проэструса через 1—2 ч после внутривенного введения 12,8 мг/кг мелатонина уровень пролактина в крови повышался в 3—6 раз (Lu, Meites, 1973).

Хотя на фоне действия мелатонина большинство исследователей смогли установить изменения в том или ином звене гипофизарно-полового комплекса, некоторые авторы в выводах о значении мелатонина очень осторожны или же полностью отвергают его роль.

У овец в период сезона размножения кастрация сопровождается повышением в плазме крови лютеинизирующего гормона. Ни эпифизэктомия, ни введение мелатонина не влияли на это повышение, что побудило авторов сделать осторожное заключение о роли эпифиза в регуляции секреции и синтеза лютеинизирующего гормона (Roche и др., 1970).

Не однотипны и результаты, полученные при изучении действия мелатонина на половое развитие. С одной стороны, в опытах Воган с соавторами (M. Vaughan, O'Steen, C. Vaughan, 1970) его введение на 13-й день жизни задерживало у крыс спонтанное открытие влагалища. С другой — не обнаружено ингибирующего влияния мелатонина на половое созревание крыс (Tilstra, Prop, 1962; McIsaac и др., 1964).

Рядом авторов отрицательные результаты были получены и на половозрелых животных. Через 45 дней после ежедневных введений по 30 или 150 мкг мелатонина Эбелс и Проп (Ebels, Prop, 1965) не нашли изменений веса половых и придаточных желез у животных обоего пола и изменений со стороны эстрального цикла у самок крыс. Фаррелл с соавторами (Farrell и др., 1968), изучая сезонные различия в интенсивности овуляций у крольчих и установив, что в период наибольшей способности к овуляции мелатонин и метокситриптофол понижали их число лишь на 40%, пришли к заключению, что годовые различия не связаны с действием этих веществ.

Причины имеющихся различий в результатах, полученных при изучении действия мелатонина на половую систему, остаются неясными. Нам представляется, что одной из них может быть отличие в активности применяемых препаратов мелатонина. Например, исследователи, отметившие четкие изменения со стороны гонад (Chu и др., 1964), и авторы, не обнаружившие каких-либо существенных

изменений (McIsaac и др., 1964; Ebels, Prop, 1965), применяли в своих опытах препараты мелатонина различного производства. Источником противоречий, во всяком случае на самках, может быть время введения мелатонина. Так, например, показано, что мелатонин препятствовал предовуляторному подъему лютеинизирующего гормона в крови и последующей овуляции только в тех случаях, когда он вводился в строго определенный интервал времени перед критическим периодом (Ying, Greer, 1973).

Следовательно, некоторые авторы не смогли установить угнетающее влияние гормона эпифиза на гипофизарно-половой комплекс. Однако большинство исследователей склонно рассматривать мелатонин как гормон, оказывающий четкое ингибирующее действие на систему гипофиз-половые железы.

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ВЛИЯНИЯ МЕЛАТОНИНА НА ФУНКЦИЮ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

При системном введении мелатонина не представляется возможным определить точку его приложения, так как он захватывается не только гонадами, но и гипофизом и мозговой тканью (Wurtman, Axelrod, Potter, 1964). Однако, применяя более адекватные методические приемы, удалось показать, что мелатонин способен оказывать свое влияние как непосредственно на гонады, так и через гипофиз.

Действие на половые железы

Хотя имеются указания на то, что длительное парентеральное введение мелатонина гипофизэктомизированным крысам ведет к дальнейшему падению веса семенных желез и вентральной простаты (Debeljuk и др., 1971), основные доказательства возможности прямого действия мелатонина на гонады получены в опытах *in vitro*. Инкубируя семенниковые гомогенаты, взятые от половозрелых крыс, или приготавливая из них микросомальные фракции Эллис (Ellis, 1969) установил, что мелатонин (4 нгМ/мл) ингибирует синтез тестостерона и андростендиона из меченых прегненолона и прогестерона. При добавлении мелатонина в инкубационную среду происходило угнетение всех превращений стероидов с накоплением в ней прегненолона, прогестерона и 17- α -оксипрогестерона. Опыты с микросомальными препаратами дали автору основание полагать, что угнетающий эффект мелатонина обусловлен, скорее всего, его влиянием не на энергетические реакции, а на ферментные системы, участвующие в обмене тестостерона. Когда с тканью семенников инкубировался меченый тестостерон, отмечался более интенсивный обмен его и превращение этого гормона в другие метаболиты.

Данным, свидетельствующим о торможении мелатонином синтеза мужских половых гормонов и об активации их разрушения, полностью соответствуют и другие исследования. Изучая действие

мелатонина
предшествует
что гормон
лона. Доба
собствовало
Следовательно
на и пониз
по мнению а
компонентов
ном механиз
дуст отметит
возможность
в семенниках
усиливает п
натах печени
зл обмен те

Действие

Работы,
венно, не с
действия это
в которых он
свидетельств
мелатонина.
вывод, что в
шеней» для з
рот, имеются
что действие
ную нервную
опыты с 30-м
канюлю, введ
стебля (Кам
вало изменен
Имплантация
также не из
гипофизе, ин
С другой
1973), что эп
гипоталамиче
ного, а чере
с аркуатным.
головного моз
время при вв
Еще в 19
вила, что им
или микрокол
вышение или

мелатонина на синтез тестостерона и андростендиона из меченых предшественников, Пит и Кинсон (Peat, Kinson, 1971) обнаружили, что гормон эпифиза угнетал образование андрогенов из прегненолола. Добавление мелатонина в более высокой концентрации способствовало образованию андростендиона за счет тестостерона. Следовательно, в этих условиях повышалось превращение тестостерона и понижалась его продукция. Результаты этих экспериментов, по мнению авторов, соответствуют точке зрения о прямом действии компонентов эпифиза на стероидогенез в семенниках, как добавочном механизме к механизму действия эпифиза через гипофиз. Следует отметить, что в настоящее время необходимо учитывать также возможность действия мелатонина на обмен тестостерона не только в семенниках. Недавно в опытах *in vitro* установлено, что мелатонин усиливает превращение тестостерона в 4-андростендион в гомогенатах печени. В то же время в гомогенатах почек мелатонин тормозил обмен тестостерона (Kinson и др., 1973).

Действие на головной мозг

Работы, в которых мелатонин вводился периферически, естественно, не способны прояснить роль головного мозга в механизме действия этого амина на гипофизарно-половую систему. Опыты, в которых определяли в крови гонадотрофные гормоны, могут лишь свидетельствовать о вовлечении гипофиза в механизмы действия мелатонина. Однако на основании этих исследований нельзя сделать вывод, что в целостном организме одной из непосредственных «мишеней» для этого гормона эпифиза является аденогипофиз. Наоборот, имеются, как нам представляется, веские основания считать, что действие мелатонина на гипофиз опосредуется через центральную нервную систему. Об этом, с одной стороны, свидетельствуют опыты с 30-минутной перфузией аденогипофиза мелатонином через каплю, введенную в один из порталных сосудов гипофизарного стебля (Kamberi, Mical, Porter, 1970). Такое воздействие не вызывало изменений секреции из гипофиза лютеинизирующего гормона. Имплантация кристаллов мелатонина непосредственно в гипофиз также не изменяла содержания лютеинизирующего гормона ни в гипофизе, ни в крови (Fraschini и др., 1968a).

С другой стороны, карнометрически показано (Carnicelli и др., 1973), что эпифизэктомия ведет к увеличению диаметра некоторых гипоталамических ядер — паравентрикулярного и преаммиллярного, а через более продолжительное время и супраоптического с аркуатным. О влиянии мелатонина через определенные структуры головного мозга свидетельствуют и данные, полученные в последнее время при введении мелатонина в ткань или в желудочки мозга.

Еще в 1968 г. группа авторов (Fraschini и др., 1968b) установила, что имплантация кастрированным крысам кусочков эпифиза или микроколичеств кристаллического мелатонина в срединное возвышение или в ретикулярную формацию среднего мозга через 5.

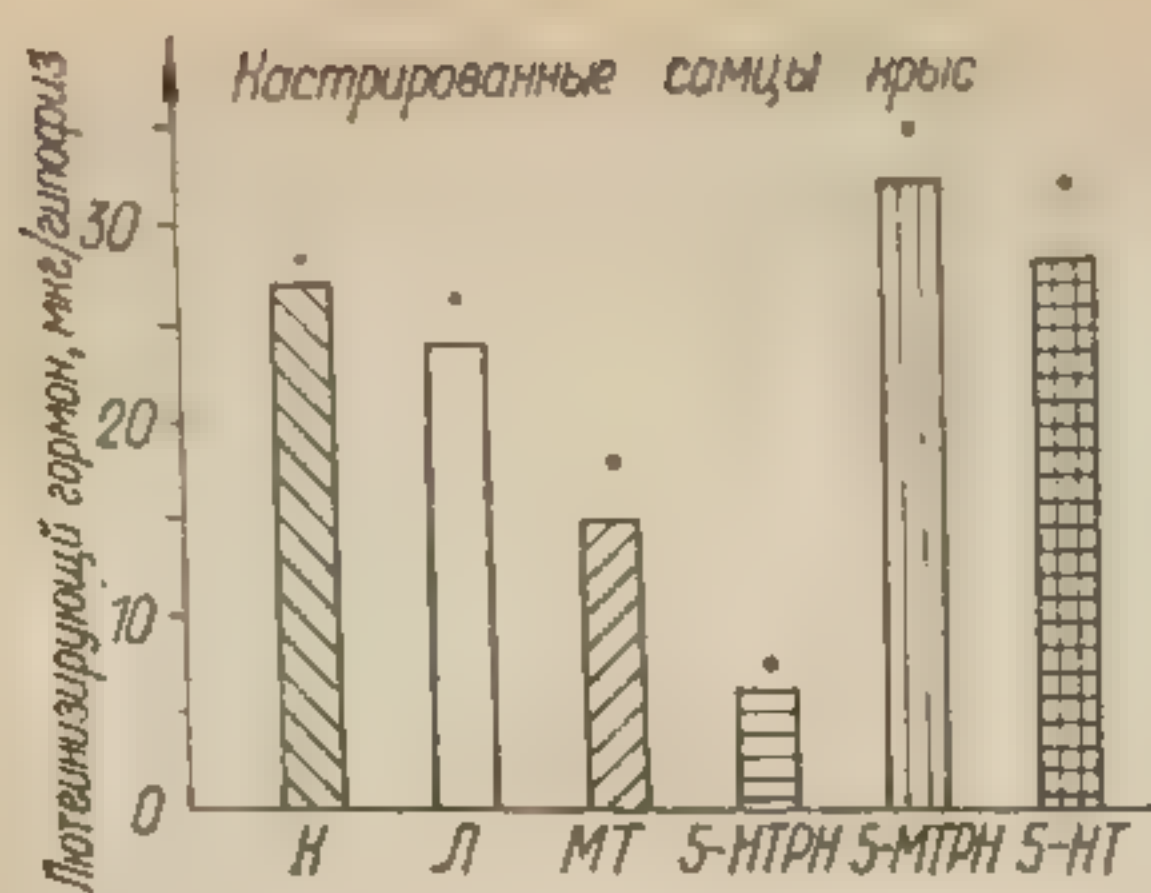


Рис. 17. Влияние имплантации индольных соединений в срединное возвышение ($M \pm m$).

К — контроль; Л — ложнооперированные; МТ — мелатонин; 5-НТРН — 5-окситриптофол; 5-МТРН — 5-метокситриптофол; 5-НТ — серотонин. Достоверны различия между группами К, Л и группой МТ ($P < 0,05$), а также между К, Л и группой 5-НТРН ($P < 0,001$) (по Frascini и др., 19686).

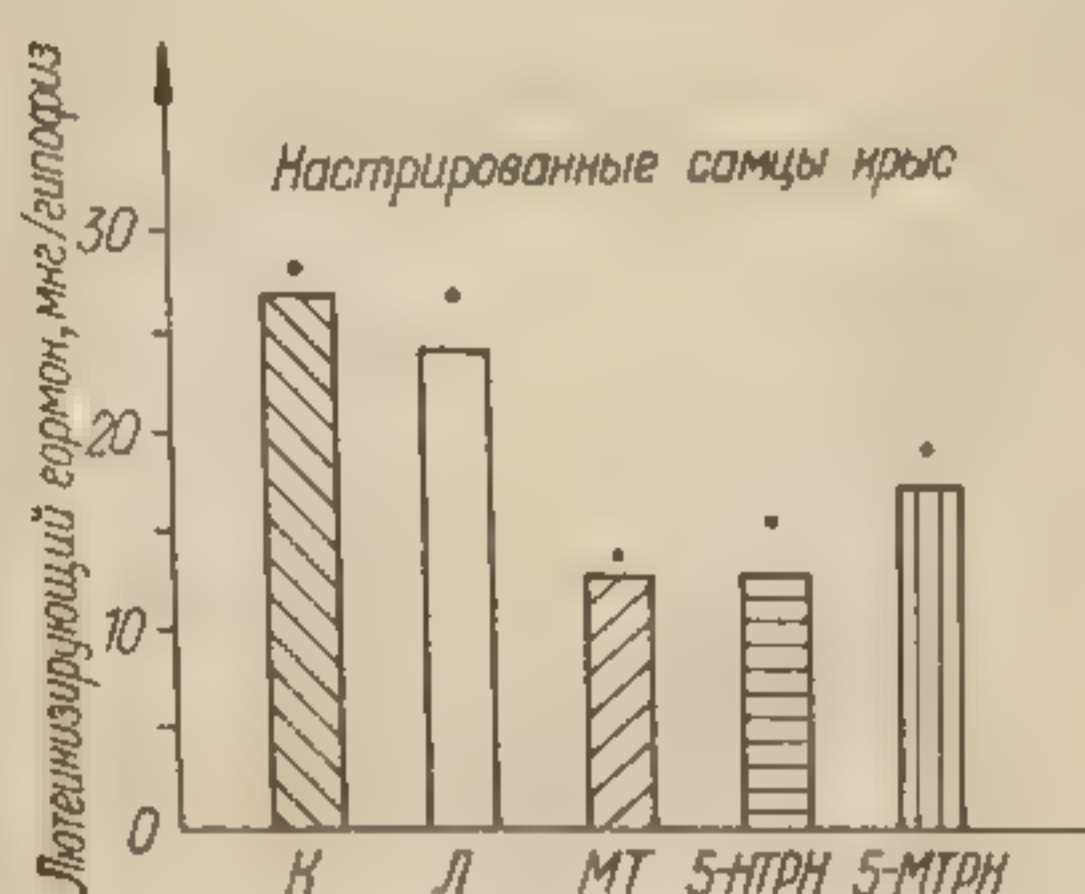


Рис. 18. Влияние имплантации индольных соединений в ретикулярную формацию среднего мозга (по Frascini и др., 19686).

Усл. обозн. см. рис. 17. Достоверны различия между К и Л группами и группами МТ ($P < 0,02$), 5-НТРН ($P < 0,02$) и 5-МТРН ($P < 0,05$).

метаболизирован до 5-окситриптофола, полученные результаты позволяют думать, что в срединном возвышении не происходит превращения серотонина в 5-окситриптофол.

При использовании кристаллов гормона или ткани эндокринной железы почти невозможно учесть зависимость эффекта от вводимой дозы и от временного интервала. Поэтому для изучения роли биологически активных веществ в регуляции эндокринной системы, нам представляется, более перспективным введение гормонов или медиаторов в виде растворов. Такая форма введения веществ была использована в последние годы.

дней значительно понижает в гипофизе и в плазме периферической крови концентрацию лютенизирующего гормона (рис. 17 и 18). Эти результаты свидетельствуют о том, что в центральной нервной системе содержатся рецепторы, чувствительные к изменению концентрации метоксинидоловых соединений, и эти рецепторы могут участвовать в регуляции синтеза и (или) выделения лютенизирующего гормона гипофиза. В последующем было установлено, что такие рецепторы расположены и в супрахиазматической зоне гипоталамуса. Разрушение передне-базального его отдела у самок крыс сопровождается развитием ановуляторного синдрома с признаками постоянного эструса и отсутствием в яичниках свежих желтых тел. Удаление эпифиза у таких животных восстанавливает через 2 недели эстральный цикл, который вновь исчезает после того, как крысам начинают ежедневно вводить по 30 мкг мелатонина подкожно. Прекращение инъекций сопровождается появлением признаков овуляции и лутенизации (Mess и др., 1971).

Интересно отметить, что в опытах Фраскини с соавторами (Frascini, 19686) введение в срединное возвышение серотонина было неэффективным, в то же время 5-окситриптофол, как и мелатонин, оказывал угнетающее влияние на секрецию и синтез лутенизирующего гормона. Следовательно, хотя показано, что серотонин в мозге

Хотя Д...
латонин в т...
изменений в...
следователей...
аналогичны...
дались полн...
свидетельств...
мо-гипофиза...
прямых мет...
даст такую...
мозга раство...
через 20—30...
рующего го...
У крыс, по...
в крови был...
ние концент...
чение 1—1,5...
(Kamberi, M...
В после...

денных в а...
рующее вли...
физа — фолл...
крови трет...
мелатонин...
таблице, сос...

Авторы...
гибирующее...
секрецию л...
монов, и на...

Таким о...
ствуют о ва...
физарного го...
в которых...
операция, п...
сущие инфо...
торов глаза...
на угнетающ...
лезы на гон...
или особе...
почти пост...
rentino, R...
Sorrentino, 1...
фекту приво...
редняя или...
области (Rei...
щая волокн...
переднего м...
этих услови...
фект эпифиз...

Хотя Де Проспо и Харли (De Prospro, Hurley, 1971), вводя мелатонин в течение 10 дней в боковой желудочек мозга, не наблюдали изменений веса матки, яичников и гипофиза, в опытах других исследователей (Collu и др., 1971) ежедневные четырех-пятикратные аналогичные введения мелатонина в критический период сопровождалась полной или частичной блокадой овуляции у крыс. Эти данные свидетельствуют об угнетающем действии мелатонина на гипоталамо-гипофизарную систему на уровне головного мозга. Применение прямых методов определения гонадотрофных гормонов подтверждает такую точку зрения. Так, введение крысам в III желудочек мозга растворов мелатонина в дозах 1,5 или 50 мкг сопровождалось через 20—30 мин резким падением в крови содержания лютеинизирующего гормона, который определялся радиоиммунным методом. У крыс, получивших максимальную дозу, уровень этого гормона в крови был неопределяем (менее 0,5 нг/мл). Такое резкое изменение концентрации лютеинизирующего гормона продолжалось в течение 1—1,5 ч, через 2 ч его уровень возвращался к исходному (Kamberi, Mical, Porter, 1970).

В последующих исследованиях (Kamberi и др., 1971), проведенных в аналогичных условиях, эти авторы установили ингибирующее влияние мелатонина и на секрецию другого гормона гипофиза — фолликулостимулирующего. В то же время содержание в крови третьего гонадотрофного гормона гипофиза — пролактина, мелатонин отчетливо повышал. Эти результаты представлены в таблице, составленной на основании их данных (табл. 15).

Авторы приходят к заключению, что мелатонин оказывает ингибирующее влияние на гипоталамические факторы, активирующие секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, и на фактор, угнетающий секрецию пролактина.

Таким образом, исследования, о которых шла речь, свидетельствуют о важной роли гипоталамуса в реализации действия эпифизарного гормона на половую систему. Об этом же говорят и опыты, в которых полная изоляция медиально-базального гипоталамуса —

операция, нарушающая пути, несущие информацию от фоторецепторов глаза к эпифизу, блокировала угнетающее влияние этой железы на гонады слепых животных или особей, содержащихся в почти постоянной темноте (Sorrentino, Reiter, 1971; Reiter, Sorrentino, 1972). К такому же эффекту приводила частичная — передняя или задняя изоляция этой области (Reiter, 1972 б), пересекающая волокна медиального пучка переднего мозга. Полагают, что в этих условиях блокирующий эффект эпифиза на гонады устраняет-

Таблица 15

Введение мелатонина (50 мкг) в III желудочек мозга и уровень в крови пролактина и фолликулостимулирующего гормона (по Kamberi и др., 1971)

Время с момента введения, мин	Пролактин	Фолликулостимулирующий гормон
	% от исходного	
0	100	100
10	168 ± 4,5	93 ± 1,3
20	255 ± 10,3	82 ± 1,9
30	304 ± 12,7	74 ± 2,6
60	304 ± 15,2	63 ± 2,7
120	101 ± 3,1	50 ± 2,1

ся либо из-за перерезки волокон нижнего добавочного тракта, либо вследствие отсечения афферентных волокон гипоталамуса от их клеточных тел, расположенных в среднем мозге и реагирующих на секреторное начало эпифиза (Reiter и др., 1971).

Несмотря на определенные успехи в изучении роли головного мозга и, в том числе, гипоталамуса, вопрос об их участии в действии мелатонина на систему гипофиз—половые железы все еще далек от своего разрешения. Характерно, что даже один и тот же коллектив авторов, повторяя опыты в сходных условиях, но в разное время получает не вполне совпадающие результаты. Так, в более поздней работе Портер с соавторами (Porter и др., 1971/1972), вводя в III желудочек мозга мелатонин (50 мкг), получили у некоторых крыс значительное повышение в крови уровня лютеинизирующего гормона. В то же время мелатонин не изменял уровня в крови фолликулостимулирующего гормона. Эти данные отличаются от результатов предыдущих исследований, когда Камбери и его коллеги после введения в III желудочек мелатонина наблюдали резкое падение в крови как лютеинизирующего (Kamberi, Mical, Porter, 1970), так и фолликулостимулирующего (Kamberi и др., 1971) гормонов. В то же время, как и ранее (Kamberi и др., 1971), внутрижелудочковое введение мелатонина сопровождалось отчетливо стимулирующим влиянием на уровень в крови пролактина (Porter и др., 1971/1972).

Все же, подводя итоги изучения роли моноаминов в регуляции эндокринных функций гонад, Камбери (Kamberi, 1973) приходит к заключению, что, в отличие от катехоламинов и ацетилхолина, мелатонин и серотонин оказывают ингибирующее влияние на гипоталамические факторы, вызывающие освобождение гонадотрофных гормонов гипофиза.

Таким образом, несмотря на то, что со времени первых работ, показавших угнетающее действие мелатонина на половые железы (Kappers, 1962; Wurtman, Axelrod, Chu, 1963), прошло уже более 10 лет, успехи в изучении его роли в регуляции функции половых желез довольно скромные. По существу в настоящее время можно считать установленным основным факт: мелатонин в большинстве случаев оказывает на гипофизарно-половую систему ингибирующее действие. Механизм действия мелатонина и пути его влияния изучены пока еще крайне мало. Известно, что мелатонин (во всяком случае у самцов) обладает непосредственным ингибирующим действием на процессы стероидогенеза в семенниках, влияя, как и серотонин, на уровне ферментных систем. Кроме того, мелатонин, по-видимому, тормозит секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Однако из-за противоречивости результатов эти данные требуют дальнейшего уточнения. Более определенны сведения о влиянии мелатонина на секрецию пролактина, которую он, как и серотонин, стимулирует.

Действие мелатонина на гонадотрофные гормоны передней доли гипофиза осуществляется на уровне головного мозга, возможно участие в этом процессе гипоталамуса и среднего мозга. Роль же остальных отделов остается пока неизвестной.

Глава IV

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ СИСТЕМА

А. СЕРОТОНИН

Более четверти века гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система неизменно привлекает внимание исследователей. Естественно, при этом значительный интерес вызывает проблема регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса и роль в ней биогенных аминов. Нужно сказать, что в отношении влияния серотонина на этот комплекс известно больше, чем о действии этого биогенного амина на другие железы внутренней секреции.

В настоящее время можно считать установленным существование связи между гормонами коры надпочечников и обменом серотонина, о чем мы писали ранее (Науменко, 1967а; Naumenko, 1973). В последние годы появились дополнительные доказательства того, что гормоны коры надпочечника влияют на обмен этого биогенного амина (Abdel-Aziz, 1969; Fuxe и др., 1970), в частности, поддерживая определенный уровень активности триптофангидроксилазы (Azmitia, McEwen, 1969), участвующей в первом из двух ферментных этапов синтеза серотонина. Хотелось бы напомнить, что данные об изменении тканевого уровня серотонина после адреналэктомии или после введения гормонов коры надпочечников лишь косвенно указывают на связь между этим биогенным амином и функцией коры надпочечников, а тем более на участие серотонина в регуляции гипофизарно-надпочечникового комплекса. Объясняется это тем, что такие экспериментальные воздействия слишком значительно меняют обмен веществ в организме, чтобы быть уверенным, что наблюдаемые изменения обмена серотонина не являются вторичным следствием возникающих глубоких обменных и функциональных сдвигов. Однако в комплексе с другими сведениями об эффектах серотонина на интересующую нас систему, — данные о влиянии коры надпочечников на обмен серотонина привлекают определенное внимание.

ДЕЙСТВИЕ СЕРОТОНИНА И ВЕЩЕСТВ, МЕНЯЮЩИХ ЕГО ТКАНЕВОЙ УРОВЕНЬ, НА СИСТЕМУ ГИПОТАЛАМУС—ГИПОФИЗ—КОРА НАДПОЧЕЧНИКОВ

Уже довольно давно было показано, что как сам серотонин, так и вещества, меняющие его обмен, влияют на гипофизарно-надпочечниковую систему.

Активируют гипофизарно-надпочечниковую систему различные ингибиторы моноаминоксидазы — ипразид (Sapeika, 1959; Crane, Wolfman, 1960; Зорян, 1965; Науменко, Попова, 1965), фенелзин

(De Maio, 1959), тренилципроми (Dixit, Buckley, 1969). Однако наряду с имеющимися в литературе данными о стимулирующем эффекте препаратов этой группы некоторые исследователи отмечали угнетающий эффект (Georges, Herold, 1958; De Schaepdryver, Preziosi, 1959), или вообще не обнаружили отчетливого действия на гипофизарно-надпочечниковый комплекс (Eechaute и др., 1962; Вермеш, Рыженков, 1974).

В I главе мы уже останавливались на том, что широкий спектр фармакологического действия препаратов типа ингибиторов моноаминоксидазы и резерпина, не отличающихся избирательностью по отношению к определенным биогенным аминам, значительно затрудняет их использование для выявления роли отдельных биогенных аминов, так же как и интерпретацию полученных данных. Поэтому приходится осторожно трактовать и многочисленные сведения о стимулирующем действии на гипофизарно-надпочечниковую систему резерпина (Guillemin, 1957; Harwood, Mason, 1957; Girod, 1961; Westermann, 1965; и др.).

Понижение содержания серотонина, вызванное блокадой его синтеза *p*-хлорфенилаланином, по данным ряда исследователей (Preziosi и др., 1968; De Schaepdryver и др., 1969), не меняет существенно уровня кортикостерона в периферической крови. На этом основании авторы пришли к заключению, что уровень серотонина в головном мозге не играет существенной роли в активности гипофизарно-надпочечниковой системы. Другие авторы (van Delft и др., 1973), напротив, оценивают *p*-хлорфенилаланин как вещество, вызывающее хроническое стрессовое состояние.

Более прямыми доказательствами роли серотонина в регуляции гипофизарно-надпочечниковой системы являются опыты с применением самого серотонина или его предшественника в биологическом синтезе. Активирующий эффект серотонина был установлен еще косвенными методами оценки функции коры надпочечников: по эозинопенической реакции (Halberg, 1954; Steiner, Heding, 1956) и по падению содержания в надпочечниках аскорбиновой кислоты (Bertelli и др., 1954; Georges, 1957; Moussatche, Alves-Pereiro, 1957; Fiore-Donatti и др., 1959; Fischer и др., 1959). Затем способность серотонина стимулировать функцию гипофизарно-надпочечниковой системы была подтверждена уже прямыми определениями гормонов в плазме периферической крови морских свинок (Науменко, 1965) и белых крыс (Громова и др., 1967; Маслова, 1973; Сапронов, 1974).

Четкое стимулирующее влияние оказывает на гипофизарно-надпочечниковую систему и 5-окситриптофан (Науменко, 1965, 1967а; Шрейберг, Дунаева, 1970; Маслова, Старыгин, 1972; Науменко и др., 1972; Fuller и др., 1974). Повышение в плазме уровня АКТГ и кортизола было отмечено и на людях после приема внутрь 150 мг 5-окситриптофана (Имуга и др., 1973). Обращает на себя внимание довольно выраженная зависимость между повышением уровня кортикостероидов и нарастанием содержания серотонина (Науменко, 1967а). Этим данным соответствует и заключение Милларда с соав-

торами (Mills) до в плазме давно были тивизирующе зующегося пировали 5 ного мембра деляющего Лилли 1101 действующе условиях р вании этих зарно-надпо происходит выделения с

Естественна. На ка кой системе вает влияни

Довольн щее эту сис (Garattini, У давней рабо показавшим долю гипоф

Менее с серотонина

В опыте кровью гипо тонии в 2,5 на таком фо что говорит была максим надпочечник (1961).

Возможн кортикостеро тах in vitro (приблизител и Вермеш с (Joan, 1967) ную среду се на глюкокор (Joan, 1967) роидов, но л таким образс ответствен октомирован

торамп (Millard и др., 1972), что повышение уровня кортикостероидов в плазме коррелировано с усилением обмена серотонина. Недавно были получены дополнительные доказательства того, что активирующее действие 5-окситриптофана связано с эффектами образующегося из него серотонина (Fuller и др., 1974). Авторы комбинировали 5-окситриптофан со специфическим ингибитором нейронного мембранного насоса, ответственного за повторный захват выделяющегося в области первичных окончаний серотонина (препарат Лилли 110140). Этот препарат увеличивает количество серотонина, действующего на постсинаптический рецептор. Оказалось, что в этих условиях резко усиливается действие 5-окситриптофана. На основании этих результатов сделан вывод, что активирование гипофизарно-надпочечниковой системы 5-окситриптофаном специфично и происходит в результате усиленного образования серотонина и его выделения серотонинэргическими нейронами.

Естественно, возникает вопрос о локализации действия серотонина. На какое звено (или какие звенья) в целостной функциональной системе гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников он оказывает влияние?

Довольно четкие данные свидетельствуют о том, что активирующее эту систему действие серотонина не локализовано в гипофизе (Garattini, Valzelli, 1965). Такое заключение подтверждается и недавней работой супругов Кригер (H. Krieger, D. Krieger, 1970), показавшими, что имплантация кристалла серотонина в переднюю долю гипофиза не влияет на секрецию АКТГ.

Менее однородны сведения о возможности прямого действия серотонина на кору надпочечников.

В опытах с перфузией изолированного надпочечника собаки кровью гипофизэктомированного донора было показано, что серотонин в 2,5 раза увеличивал секрецию гидрокортизона. Введение на таком фоне АКТГ дальнейшего усиления секреции не вызывало, что говорит о том, что простимулированная серотонином секреция была максимальной. Резерпин и 5-окситриптофан на изолированные надпочечники в этих опытах не действовали (Verdesca и др., 1961).

Возможность активирующего влияния серотонина на выделение кортикостерона клетками коры надпочечников крыс показана в опытах *in vitro* (Haning и др., 1970), небольшое усиление секреции (приблизительно на 24%) было отмечено в аналогичных опытах и Вермеш с соавторами (Vermes и др., 1972). Однако другие авторы (Joan, 1967; Muller, Huber, 1969) после добавления в инкубационную среду серотонина не обнаружили его стимулирующего эффекта на глюкокортикоиды крыс. Нужно сказать, что в опытах Джоан (Joan, 1967) серотонин вызывал повышение секреции кортикостероидов, но лишь альдостерона и 18-гидрокортизона, и его эффект таким образом, совершенно не был похож на действие АКТГ. Соответствуют этим результатам и данные, полученные на гипофизэктомированных крысах.

После парентерального введения серотонина гипофизэктомированным крысам изменений в содержании аскорбиновой кислоты в надпочечниках отмечено не было, в то время как у intactных крыс оно снижалось (Moussatche, Alvares-Pereiro, 1957; Fischer и др., 1959; Miyawaki и др., 1961). Эти результаты были подтверждены прямым определением кортикостерона в плазме крови (Маслова, Старыгин, 1972). В этих экспериментах внутрибрюшинное введение 5-окситриптофана вызывало через час двукратное повышение уровня серотонина в головном мозге и отчетливую стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Предварительная гипофизэктомия полностью блокировала активирующее эту систему действие 5-окситриптофана (табл. 16). Таким образом, для осуществления эффекта 5-окситриптофана и образующегося из него серотонина необходима целостность центрального, гипоталамо-гипофизарного звена регуляции.

Таблица 16

Влияние 5-окситриптофана на уровень кортикостерона в плазме крови intactных и гипофизэктомированных крыс (по Масловой, Старыгину, 1972)

Серии опытов	Кортикостерон, мкг %, $M \pm m$	Число опытов
Интakтные крысы		
Физиологический р-р	$17,5 \pm 3,7$	7
$P < 0,006$		
5-окситриптофан, 100 мг/10 мл/кг	$78,0 \pm 17,7$	9
Гипофизэктомированные крысы		
Физиологический р-р	$5,5 \pm 1,3$	6
$P > 1,0$		
5-окситриптофан, 100 мг/10 мл/кг	$5,2 \pm 0,5$	10

Не исключено, что имеются видовые различия в реакции коры надпочечников на серотонин, возможно, связанные со спектром секретируемых гормонов. Так, нельзя исключить активирующее действие серотонина на надпочечники собак, в то же время в отношении надпочечников крыс, видимо, можно считать доказанным, что прямым действием, во всяком случае, на клеточные элементы, вырабатывающие кортикостерон, ни серотонин, ни 5-окситриптофан не обладают или это влияние слишком слабо, чтобы проявиться в условиях целостного организма. В то же время в центральной нервной системе в различных отделах мозга обнаружено существование серотониновых рецепторов, связанных с гипоталамо-надпочечниковой системой.

СЕРОТОНИН
СВЯЗАНИЕ
СИСТЕМО

Прекде в
мозга
периферичес
Стимуляци

морских свинок
желудоч
Науменко, Ил
вание соот
серотонина кр
1967a; Ve
что активаци
введение сер
1973; Abe, Hig
ствуют о том,
рецепторы, актив
гипофизарно-на
количеств серот
менко и др., 19
1970) подтверди

Гипоталам

Несомненно
ры, связанные с
дены в гипотала
кового комплек
инна в различн
поталамуса мор
тикостероидов в
разования гипот
лась — уровень
менко, 1967a, 19

Имплантаци
ских свинок не
стероидов в оп
1973a). В экспе
серотонина в аг
и туберального
функции систем
тонина в област
переднего гипот
жало секрецию
тов может завис
в количестве и

7 Е. В. Науменко, И.

СЕРОТОНИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ МОЗГА, СВЯЗАННЫЕ С ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМОЙ

Прежде всего, было показано, что введение серотонина в желудочки мозга влечет за собой повышение уровня кортикостероидов в периферической крови.

Стимуляцию гипофизарно-надпочечниковой системы вызывал у морских свинок серотонин креатинин-сульфат, введенный в боковой желудочек мозга в дозах 100 и 200 мкг (Науменко, 1966, 1971; Науменко, Ильюченко, 1967), что в пересчете на серотонин - основание соответствует дозам 46 и 86 мкг. 50 мкг и меньше серотонина креатинин-сульфата влияния не оказывали (Науменко, 1967a; Vermes, Telegdy, 1973b). Далее было установлено, что активацию гипофизарно-надпочечниковой системы вызывает и введение серотонина в желудочки мозга белых крыс (Маслова, 1973; Abe, Hiroshige, 1974; Сапронов, 1974). Эти опыты свидетельствуют о том, что в головном мозге имеются серотониновые рецепторы, активирование которых сопровождается стимуляцией гипофизарно-надпочечниковой системы. Локальное введение микроколичеств серотонина как в виде раствора (Науменко, 1967a; Науменко и др., 1968), так и в виде кристаллов (H. Krieger, D. Krieger, 1970) подтвердило их существование в различных отделах мозга.

Гипоталамус

Несомненный интерес вызывает то, что серотониновые рецепторы, связанные с гипофизарно-надпочечниковой системой, были найдены в гипоталамусе. Четкая стимуляция гипофизарно-надпочечникового комплекса была отмечена через час после введения серотонина в различные образования переднего, среднего и заднего гипоталамуса морских свинок. Степень повышения содержания кортикостероидов в крови после введения серотонина в различные образования гипоталамуса морских свинок существенно не различалась — уровень кортикостероидов повышался в 2—2,5 раза (Науменко, 1967a, 1971).

Имплантация кристаллов серотонина в гипоталамус крыс и морских свинок не вызывала изменений базального уровня кортикостероидов в опытах Вермеша и Телегди (Vermes, Telegdy, 1972, 1973a). В экспериментах Шрейберга и Дунаевой (1970) имплантация серотонина в агар-агаре в область вентромедиального, аркуатного и туберального ядер среднего гипоталамуса вызывала активацию функции системы гипофиз — кора надпочечников. Введение серотонина в область супраоптического и паравентрикулярного ядер переднего гипоталамуса и в преаммилярную область заднего снижало секрецию кортикостероидов у крыс. Несовпадение результатов может зависеть, о чем мы уже упоминали в I главе, от различий в количестве и концентрации действующего на структуры мозга

серотонина при разных способах его введения (в растворе, в виде микрокристаллов или в агар-агаре).

Имплантация серотонина в область срединного возвышения кошек также вела к стимуляции гипофизарно-надпочечниковой системы и повышению уровня 11-оксикортикостероидов в плазме периферической крови (H. Krieger, D. Krieger, 1970). Однако у кошек введение серотонина в образования заднего гипоталамуса активирующего эффекта не оказывало.

Обращает на себя внимание, что стимулирующее действие было отмечено лишь при введении серотонина в медиально расположенные области гипоталамуса и субталамус. Введение же этого биогенного амина в латеральное маммиллярное ядро и в латеральный гипоталамус не сопровождается стимуляцией функции гипофизарно-надпочечниковой системы (Науменко, 1967а; Науменко и др., 1968). Эти данные вполне совпадают с результатами опытов, в которых производилось электростимулирование гипоталамуса.

Многочисленные эксперименты свидетельствуют о том, что электростимуляция медиальных участков гипоталамуса, расположенных между зрительным перекрестом и маммиллярными телами, включая последние, ведет у многих видов животных — обезьян (Мэзон, 1962), кошек (Anand, Dua, 1955), собак (Katsuki, 1961), крыс (D'Angelo, Joung, 1966) к активации гипофизарно-надпочечниковой системы. В то же время электростимуляция латеральной части серого бугра не вызывает изменений функции коры надпочечников (Anand, Dua, 1955; Endröczy, Lissak, 1963). Это сходство между результатами опытов с электростимуляцией гипоталамуса и введением в него микроколичеств серотонина представляется нам достаточно значительным.

Структуры лимбической системы и среднего мозга

Присутствие серотониновых рецепторов, связанных с функцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса было обнаружено и в образованиях лимбической системы. Введение серотонина во все области перегородки (дорсальную, медиальную и вентральную) вело к стимуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы кошек (H. Krieger, D. Krieger, 1970). Четкий стимулирующий эффект был отмечен и при введении серотонина в область перегородки морских свинок (рис. 19). В отношении же гиппокампа результаты, полученные на этих двух видах животных, не совпадают. У кошек не удалось выявить стимулирующего влияния серотонина при его введении в гиппокамп (H. Krieger, D. Krieger, 1970). В то же время у морских свинок стимулирование серотониновых рецепторов гиппокампа вызывало отчетливые изменения в функциональном состоянии системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников. Интересно отметить, что воздействие на серотониновые рецепторы различных областей гиппокампа давало неоднотипную реакцию. В то время как стимуляция серото-

Рис. 19.
костеронид
дения фн
вора (I)
перегород

ниновых
статочно о
в дорсальн
уровня 17-

Таким
жены серо
ному сказь
почечников
выми нейр
чечниковук
тающее дей

Результ
покамн со
гиппокампа
Многими и
нотипные д
ло к угне
а его разр
с соавт., 19
1966). По-в
влияние п
Уместно на
покампе (G
об опытах
которых бы
серотонин
внимание к

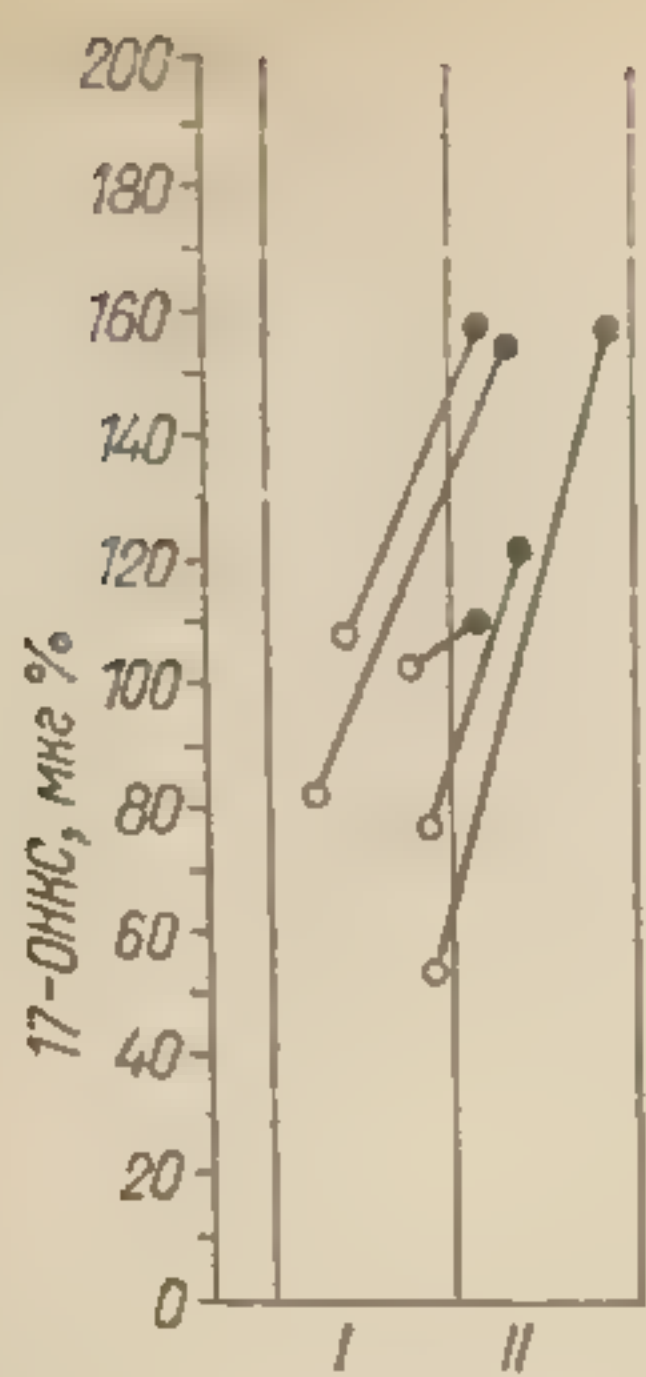


Рис. 19. Содержание кортикостероидов в крови после введения физиологического раствора (I) и серотонина (II) в перегородку (по Науменко, 1967а).

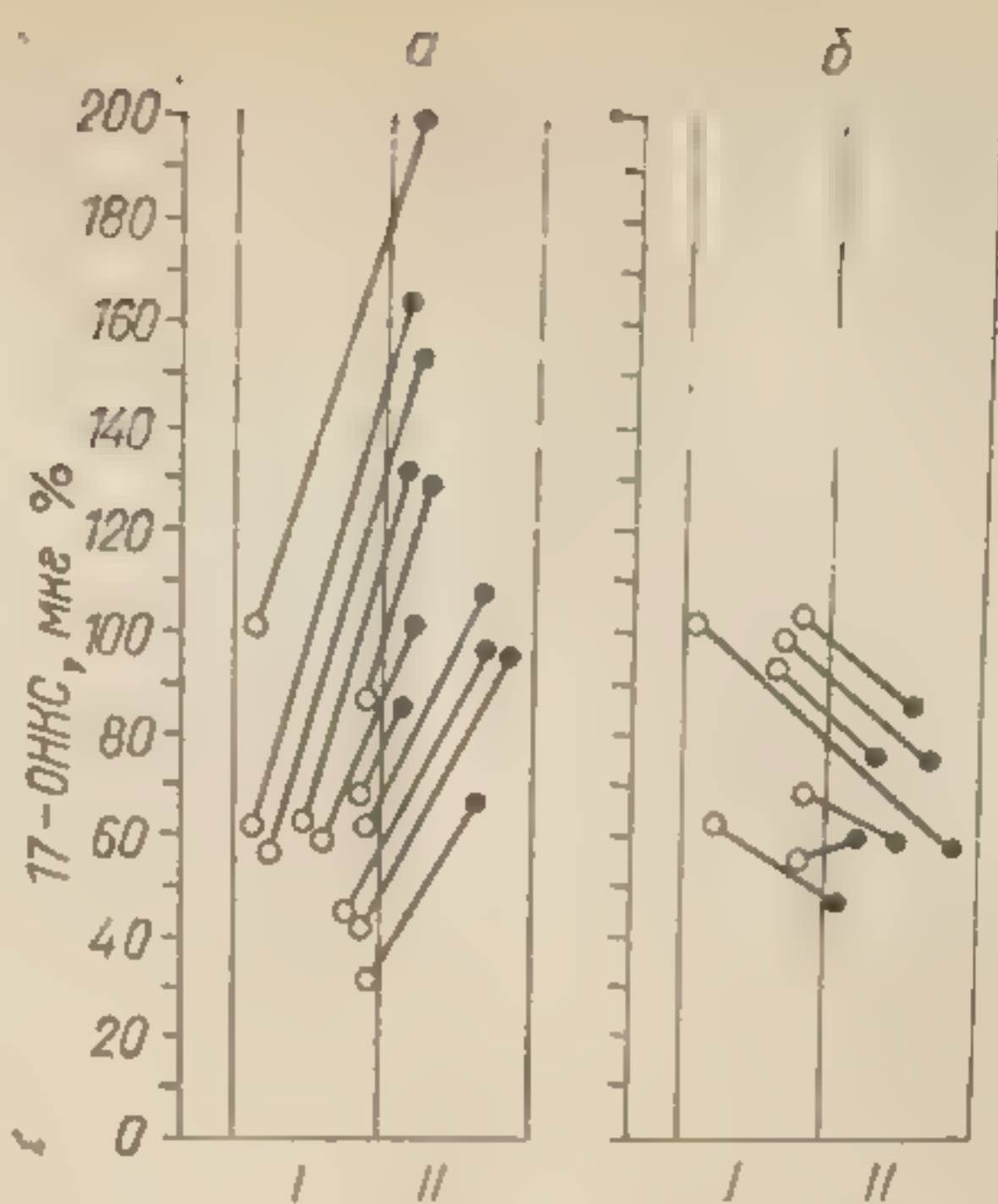


Рис. 20. Содержание кортикостероидов в крови после введения физиологического раствора (I) и серотонина (II) в вентральный (а) и дорсальный (б) гиппокамп (по Науменко, 1967а).

ниновых рецепторов вентрального гиппокампа вызывала достаточно однозначно активацию этой системы, введение серотонина в дорсальный гиппокамп в большинстве опытов вело к понижению уровня 17-оксикортикостероидов в периферической крови (рис. 20).

Таким образом, в различных отделах гиппокампа были обнаружены серотониновые рецепторы, возбуждение которых по-разному сказывалось на функциональной активности гипофизарно-надпочечниковой системы. Можно полагать, что наряду с серотониновыми нейронами, стимулирующими гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, имеются нейроны, оказывающие на нее угнетающее действие.

Результаты опытов с введением серотонина в дорсальный гиппокамп совпадают с имеющимися данными о влиянии этого отдела гиппокампа на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Многими исследователями были получены в общем достаточно однотипные данные — электрораздражение дорсального гиппокампа вело к угнетению функции гипофизарно-надпочечниковой системы, а его разрушение — к стимуляции (Endrőczy и др., 1959; Okinaka с соавт., 1960а, б; Knigge, 1961; Mandell и др., 1963; Rubin и др., 1966). По-видимому, дорсальный гиппокамп оказывает угнетающее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Уместно напомнить о значительном содержании серотонина в гиппокампе (Garattini, Valzelli, 1965), с одной стороны, с другой — об опытах с микроэлектрофоретическим введением серотонина, в которых было установлено наличие в гиппокампе реагирующих на серотонин нейронов (Herz, Nacimient, 1965). Все это привлекает внимание к серотониновым нейронам дорсального гиппокампа как

к возможным «тормозам» гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При этом следует иметь в виду, что введение серотонина в вентральный гиппокамп вызывало стимуляцию этой системы. Таким образом, серотониновые нейроны одного из интереснейших образований лимбической системы предстают как возможные регуляторы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Различного типа серотониновые рецепторы были обнаружены и в миндалевидном комплексе. В одном из 11 опытов с введением серотонина в образования миндалевидного комплекса было отмечено повышение уровня кортикостерондов у кошек (H. Krieger, D. Krieger, 1970). У морских свинок в миндалинах преобладали структуры, тормозящие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему: у большинства животных уровень кортикостерондов в периферической крови снизился более чем на 20%, у части не изменился и лишь в одном опыте из 11 введение серотонина вызвало стимуляцию гипофизарно-надпочечниковой системы. Так как связать характер реакций гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса с той или иной группой ядер миндалевидного комплекса не удалось, было сделано заключение о диффузном расположении в миндалине серотониновых рецепторов, различным образом влияющих на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (Науменко, 1967а, 1971; Naumenko, 1969).

Нам думается, что эти данные в определенной степени проливают свет на довольно противоречивые результаты, полученные различными исследователями при электростимуляции миндалевидного комплекса. Наряду со стимуляцией функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Endröczy и др., 1959; Мэзон, 1962; Rubin и др., 1966) было отмечено отсутствие эффекта (Setekleiv и др., 1961) и угнетающее действие (Slusher, Hyde, 1961). Разумеется, нужно учитывать, что различие может быть связано с неодинаковыми параметрами раздражения, применявшимися исследователями, но в то же время очень вероятно, что разные области миндалевидного комплекса неодинаково влияют на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

Таким образом, в трех основных лимбических образованиях — перегородке, миндалевидном комплексе и гиппокампе, были обнаружены реагирующие на серотонин структуры, влияющие на функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (рис. 21). Какими же путями могут передаваться нервные импульсы от этих образований на систему гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников?

К настоящему времени показано, что разрушение перегородки сопровождается дегенерацией нисходящих нейронов, связанных с медиальным пучком переднего мозга (Heller, Moore, 1965). Позволим себе напомнить, что при описании нейронной локализации серотонина мы говорили о медиальном пучке переднего мозга как об ассоциативном двухстороннем пучке, связывающем образования продолговатого и среднего мозга с гипоталамусом и концевым мозгом. При этом можно считать установленным, что значительную часть

волокон этого пучка составляют аксоны серотониновых нервных клеток, локализованных в области ядер шва среднего мозга. По-видимому, в составе этого же пучка идут и нисходящие нейроны, которые через перегородку подходят к преоптической области гипоталамуса. Во всяком случае разрушение перегородки наряду с дегенерацией нисходящих нейронов, о чем мы уже упоминали, ведет к понижению в мозге содержания серотонина (Heller, Moore, 1965). Анатомические связи показаны и между гиппокампом и маммилярными телами гипоталамуса (Nauta, 1960). А так как введение серотонина как в вентральный гиппокамп, так и в медиальные маммилярные тела вызывало стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса, можно полагать, что эта связь осуществляется через систему серотониновых нейронов. Вероятно, эта система включает в себя серотониновые нейроны среднего мозга, так

как значительное повышение уровня 17-оксикортикостероидов было отмечено после локального инъектирования серотонина в ростральные отделы мезенцефалической ретикулярной формации и после введения этого биогенного амина в вентральную покрывку среднего

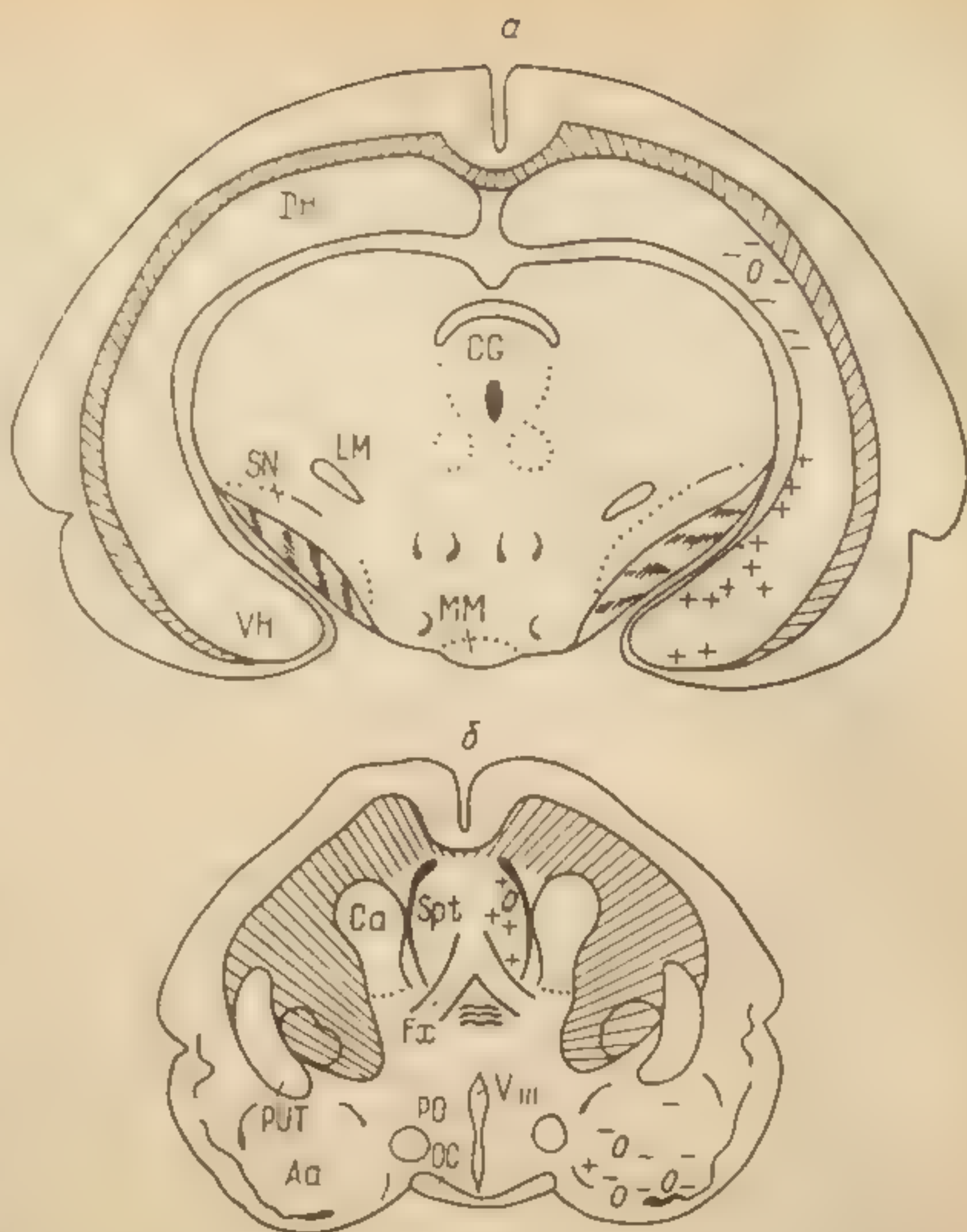


Рис. 21. Влияние серотонина, вводимого локально в гиппокамп (а) и в перегородку и миндалевидный комплекс (б) на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (по Naumenko, 1969).

+ — стимулирующий эффект; — — ингибирующий эффект; O — отсутствие эффекта; DH — дорсальный гиппокамп; VH — вентральный гиппокамп; MM — медиальное маммилярное ядро; CG — центральное серое вещество; LM — lemniscus medialis; SN — substantia nigra; Spt — перегородка; Aa — миндалина.

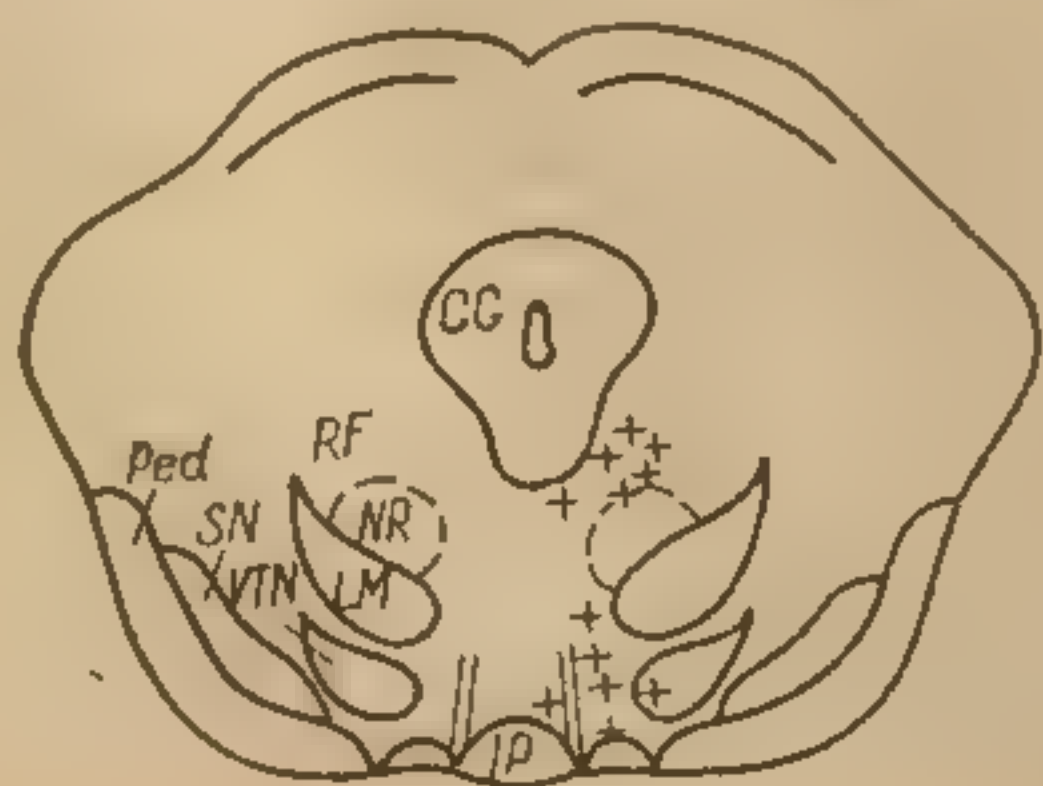


Рис. 22. Влияние серотонина, вводимого локально в средний мозг на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (по Naumenko, 1969).

+ — стимулирующий эффект; CG — центральное серое вещество; RF — ретикулярная формация; LM — медиальный лемнис; VTN — вентральное ядро покрывки; IP — интерпедункулярное ядро; NR — красное ядро.

мозга (рис. 22). В то же время введение серотонина в габенуло-интерпедункулярный тракт не меняло функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Науменко, 1967а; Науменко, 1969).

Таким образом, в различных отделах головного мозга — среднем, промежуточном, концевом — содержатся серотониновые рецепторы, которые связаны с деятельностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и могут как активировать, так и угнетать ее.

Доказательства

прямого центрального действия серотонина

на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему

Существование в мозге серотониновых рецепторов, способных менять активность гипоталамо-надпочечникового комплекса, является чрезвычайно важным фактом, свидетельствующим о том, что серотониновые рецепторы головного мозга могут принимать участие в реакциях системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников. Значит ли это, что серотонин непосредственно участвует и в регуляции секреции гипоталамических нейронов, вырабатывающих кортикотрофипосвобождающий фактор? Прежде, чем мы попытаемся ответить на этот вопрос, необходимо сделать небольшое отступление, относящееся к общим принципам участия медиаторов в регуляции выработки гипоталамических факторов и трофных гормонов гипофиза.

Если еще сравнительно недавно «мотором эндокринной системы» считался гипофиз, то сейчас уже нет сомнений в том, что роль основного эндокринного регулятора играет гипоталамус. Именно в гипоталамусе происходит переключение нервных импульсов на секреторные нейроны, вырабатывающие уже гуморальное начало. Это — релизинг-факторы, вызывающие освобождение соответствующих трофных гормонов гипофиза. Ряд релизинг-факторов выделен в чистом виде и более того установлено их химическое строение¹. Что же касается кортикотрофипосвобождающего фактора (CRF), то его молекулярная структура пока не установлена, хотя в последние годы исследователи значительно приблизились к ее расшифровке.

Схематически процесс активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы можно представить следующим образом:

1. Стрессовое воздействие вызывает возбуждение соответствующих экстерорецепторов (зрительных, слуховых, болевых и т. д.) или интэрорецепторов. Поток нервных импульсов устремляется к образованиям головного мозга, в том числе и к гипоталамусу.
2. В гипоталамусе под влиянием этих импульсов в области синаптических окончаний выделяется медиатор, который стимули-

¹ Подробные сведения о гипоталамической регуляции адепогипофиза и о релизинг-факторах можно получить в соответствующих обзорах (Harris, 1955; Fortier, 1968; Reichlin, 1963; Guillemin, 1967; McCann, Porter, 1969; Burgus, Guillemin, 1970; Schally, Gastin, 1971; Юдаев, Евтихина, 1972).

рует секреторные нейроны, вырабатывающие кортикотрофинсвобождающий фактор.

3. Кортикотрофинсвобождающий фактор по системе порталных сосудов достигает передней доли гипофиза и стимулирует выделение АКТГ. АКТГ вызывает выброс гормонов коры надпочечника в кровь.

Пожалуй, в настоящее время наименее изученным звеном в этой схеме является второй этап — выделение под влиянием медиатора кортикотрофинсвобождающего фактора. Что это за медиатор? Какое из содержащихся в головном мозге биологически активных веществ осуществляет эту передачу с нервных окончаний на нейро-секреторную клетку? Нет необходимости останавливаться на том, насколько важен ответ на этот вопрос. В нем ключ к пониманию механизмов центральной регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Однако, хотя до настоящего времени этот вопрос остается открытым, целый ряд фактов привлекает самое серьезное внимание к серотонину.

Прежде всего существенно то, что серотонин содержится в относительно очень высокой концентрации в гипоталамусе и что его введение в микроколичествах непосредственно в гипоталамус стимулирует гипофизарно-надпочечниковую систему. Однако нужно иметь в виду, что гипоталамус не только центральный регулятор желез внутренней секреции, но это и важнейший регулятор и интегратор вегетативных функций (Загер, 1963; Тонких, 1968). В преоптической области и в заднем гипоталамусе находятся, например, центры терморегуляции, высоко чувствительные к биогенным аминам — серотонину и норадреналину (Feldberg, 1966, 1969; Reid и др., 1968). Введение этих биогенных аминов сопровождается изменением температуры тела, мышечного тонуса, тонуса сосудов и артериального давления (Share, Melville, 1963; Feldberg, 1966, 1969). Несомненно, что подобные реакции, ведущие к нарушению гомеостаза могут быть причиной стимуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Ramey, Goldstein, 1957).

В свое время одним из нас (Науменко, 1967а, б; Naumenko, 1967, 1968) было высказано предположение, что стимуляция гипофизарно-надпочечниковой системы при активировании хемореактивных структур гипоталамуса может осуществляться и таким путем: возбуждение соответствующих нисходящих структур, изменение гомеостаза и, вследствие этого, вторичное активирование гипоталамических структур. При этом выделение кортикотрофинсвобождающего фактора может происходить уже при участии иного медиатора. Поэтому сам факт стимулирующего действия вводимого центрально того или иного биологически активного вещества на гипофизарно-надпочечниковую систему никак не может рассматриваться как прямое доказательство участия этого вещества в гипоталамической регуляции.

Чтобы убедиться, что биологически активное вещество, в данном случае серотонин, может действовать центрально, необходимо было исключить другой путь — вовлечение периферических меха-

пизмов. Одним из наиболее надежных способов такого разделения центральных и периферических эффектов является сечение мозга.

Сечение мозга — воздействие, широко применявшееся в нейрофизиологии и явно недооцененное нейроэндокринологами, представляет модель мозга, почти полностью лишенного связей с периферией. При этом остаются функционирующими только зрительные и обонятельные нервы, все остальные нервные пути, идущие через спинной мозг, как на периферию, так и с периферии в головной мозг оказываются прерванными. В то же время головной мозг выше уровня сечения сохраняет свою жизнедеятельность. Его образования, даже относительно близко расположенные к линии сечения, как, например, ретикулярная формация, по-прежнему реагируют на различные раздражения (Плющенко, 1965). Естественно, что при этом те раздражители, в механизм действия которых вовлекаются структуры, лежащие каудальнее сечения, перестают действовать. В этом и смысл применения сечений мозга: продолжают оказывать эффект лишь те воздействия, точка приложения которых лежит центральнее линии сечения. Поэтому сохранение активирующего эффекта на гипоталамо-гипофизарную систему в этих условиях является доказательством центрального действия.

Для того чтобы отделить центральные эффекты серотонина на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый комплекс от вторичных, связанных с периферическими реакциями, и был применен метод сечений ствола мозга (Науменко, 1967а, 1971). Затем через час животным вводили в боковой желудочек мозга серотонин. Оказалось, что, несмотря на сечения и, следовательно, на исключение эффектов, опосредованных через периферические механизмы, серотонин продолжал оказывать стимулирующее гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему действие.

На фоне сечений мозга сохранялось стимулирующее гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему действие и у серотонина, вводимого локально в различные образования медиальной части гипоталамуса (Науменко, 1968)¹. Лишь при введении серотонина в заднее ядро гипоталамуса и надмамиллярную область стимулирующее действие, отмеченное у животных с интактным мозгом исчезало на фоне сечений (табл. 17). По-видимому, серотониновые рецепторы этих образований связаны с нисходящими путями, тогда как соответствующие структуры других областей гипоталамуса относятся к системе восходящих серотониновых нейронов.

Эти опыты достаточно четко свидетельствовали о существовании центральных связей в головном мозге между серотониновыми рецепторами и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (рис. 23).

¹ Интересно отметить, что четкий активирующий гипоталамо-гипофизарную систему эффект локально вводимых в гипоталамус норадреналина и карбахола полностью блокируется на фоне сечений (Науменко, 1967 б), что свидетельствует об отсутствии в гипоталамусе адрено- и холинорецепторов, возбуждение которых непосредственно могло бы простимулировать выделение кортикогормонсвобождающего фактора.

Содержание 17
в гипоталамусе

Локализация
канюли

PH
Sum
MM
VM

Ant
RPO

* PH — заднее
дифференциальное мамиллярное
ядро; RPO — ретикулярная

Между т.
рые сомнения
достаточно
не хроническ
чить и такую
непосредстве
серотонинов
ской системы
атор. В то же
внимание в
поталамус
Поэтому по



Рис. 23. Б.
ламо-гипо-
Стимулирую-
ные пути ин-
(б). В посл-
включать

Таблица 17

Содержание 17-оксикортикостероидов в крови после локального введения серотонина в гипоталамус мыши с сечением с мезэнцефалическими сечениями (по Науменко, 1971)

Локализация канюли*	Средний уровень кортикостероидов в плазме $\pm m$, мкг/100мл		P	Количество животных
	исходный	серотонин		
PH	86,8 \pm 13,59	80,6 \pm 13,18	>0,1	5
Sum	56,2	35,1		1
MM	77,7 \pm 6,76	117,4 \pm 11,35	<0,05	5
VM	78,4	118,2		2
	76,5	154,0		
Ant	95,4 \pm 6,48	142,4 \pm 13,20	<0,01	8
RPO	85,3 \pm 6,92	131,0 \pm 13,12	<0,05	4

* PH — заднее ядро гипоталамуса; Sum — супрамамиллярная область; MM — медиальное мамиллярное ядро; VM — вентромедиальное ядро; Ant — переднее гипоталамическое ядро; RPO — преоптическая область.

Между тем по поводу такого заключения высказывались некоторые сомнения (Marks с соавт., 1970). Дело в том, что сечение мозга — достаточно грубое вмешательство, а эксперимент представлял собой не хронический, а острый опыт. Нельзя было категорически исключить и такую возможность, что действие серотонина не локализовано непосредственно в гипоталамусе, а является следствием вовлечения серотониновых рецепторов иных образований, например, лимбической системы, с последующим переключением на какой-то иной медиатор. В то же время хеморецепторы гипоталамуса привлекают особое внимание в связи с той исключительной ролью, которую играет гипоталамус в регуляции выделения трофных гормонов гипофиза. Поэтому понятен интерес, с которым было встречено появление ме-

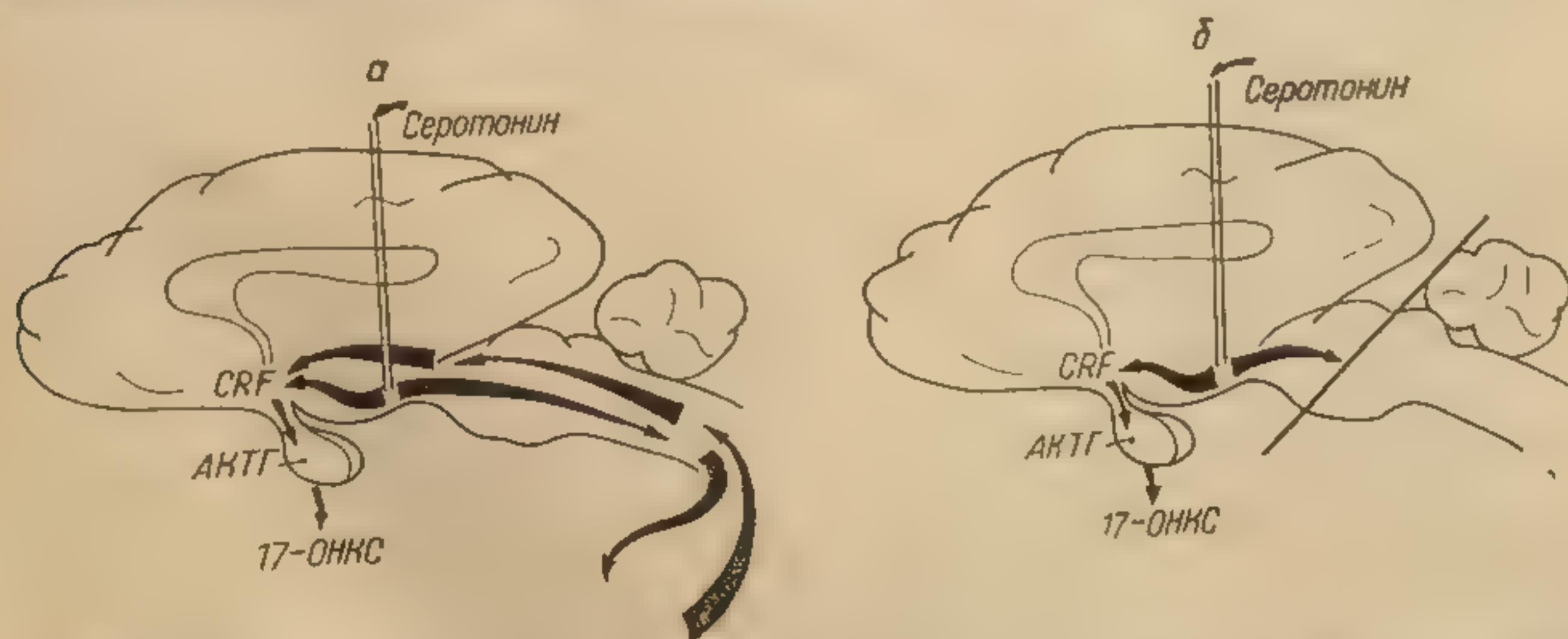


Рис. 23. Влияние серотонина, вводимого локально в мозг, на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (по Науменко, 1968).

Стимулирующий эффект проявляется не только в том случае, если афферентные нервные пути интактны (а), но и после блокирования нисходящих путей сечением мозга (б). В последнем случае механизмы активирующего действия серотонина должны включать афферентные пути, идущие к гипотрофной зоне гипоталамуса.

функционировать по подходящим условиям этой гипоталамической недели и внутренней, что означает, что с ними.

Изоли-
достаточно
рецию адре-
вень его се-
шения бала-
ми. Гистох-
супрахназм-
да фермент-
акциях (Ак-
ны средин-
довании об-
79—134 мн-
но этого ти-
ного рилиз-

Правда

могут рассм
медиально-б
как и пред
можно пред
накопление
лению CRF
го образова
вом истинно
цальное сос
сведения и

С одной кортикостероидной зоны Рыженков, 1977) в корковой зоне наблюдали понижения уровня кортико-базальных

Очень с
но-базальны
аггировать на
на, эндотокс
1970; Макага
гуморальным
изолированн
рос о механи



Очень с
но-базальны
аггировать на
на, эндотокс
1970; Макага
гуморальным
изолированн
рос о механи



функционально активным, так как приносящие к нему питание сосуды подходят с основания и не пересекаются. Очень большим достоинством этой методики является и то, что крысы с изолированным гипоталамусом живут долго и опыты обычно на них ставят через 3—4 недели после операции, когда функциональное состояние желез внутренней секреции уже стабилизировано. Нет необходимости пояснять, что эти хронические опыты имеют ряд преимуществ перед острыми.

Изолируемая область гипоталамуса может функционировать достаточно автономно, поддерживая относительно нормальную секрецию адренокортикотрофного гормона гипофиза (Halász, 1969). Уровень его секреции может быть даже несколько повышен из-за нарушения баланса между ингибирующими и активирующими влияниями. Гистохимически было продемонстрировано в нервных клетках супрахиазматического и аркуатного ядер повышение активности ряда ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях (Акмаев и др., 1973). В терминалях аксонов палисадной зоны срединного возвышения при электронно-микроскопическом исследовании обнаружено увеличение числа плотных везикул размером 79—134 мн (Scott, Knigge, 1970). Не исключено, что везикулы именно этого типа являются носителями гонадотрофного и кортикотрофного релизинг-факторов (Ishii, 1972).

Правда, эти данные допускают толкование двоякого рода. Они могут рассматриваться как свидетельство того, что после изоляции медиально-базального гипоталамуса увеличивается продукция CRF, как и предполагают Скотт и Книгге (Scott, Knigge, 1970). Однако можно представить прямо противоположного характера ситуацию — накопление происходит из-за отсутствия нервных импульсов к выделению CRF и, следовательно, оно не является отражением усиленного образования и выделения этого релизинг-фактора. Доказательством истинности той или другой точки зрения может быть функциональное состояние надпочечников. Однако имеющиеся в литературе сведения не вполне однородны.

С одной стороны, был отмечен повышенный базальный уровень кортикостероидов в периферической крови (Halász, 1969; Вермеш, Рыженков, 1974) и обнаружены признаки активации в клетках лучковой зоны (Акмаев и др., 1972). Слабое повышение кортикостерона наблюдали и мы (Попова и др., 1972; Маслова, 1974). С другой стороны, некоторые исследователи не отметили достоверного повышения уровня кортикостерона в условиях хронической изоляции медиально-базального гипоталамуса (Feldman и др., 1970; Макара и др., 1970).

Очень существенно то, что эта система «изолированный медиально-базальный гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников» может реагировать на некоторые виды стресса: эфир, большие дозы формалина, эндотоксин *E. coli*, гистамин, иммобилизация (Feldman и др., 1970; Макара и др., 1970; Stark и др., 1970). Как видно, речь идет о гуморальных воздействиях, непосредственно влияющих на клетки изолированной гипофизотрофной зоны (правда, не вполне ясен вопрос о механизмах действия иммобилизации, которую относят к моде-

ли психического стресса, но можно предполагать, что при этом выделяются биологически активные вещества, действующие гуморальным путем). Нейрогенный же стресс сопровождается повышением уровня кортикостероидов только при хотя бы частичном сохранении нервных связей медиально-базального гипоталамуса с окружающими отделами мозга (Feldman с соавт., 1970; Makara и др., 1970; Stark и др., 1970).

*Действие 5-окситриптофана и серотонина
в условиях полной изоляции
медиально-базального гипоталамуса*

Модель гипоталамо-гипофизарного комплекса, полностью изолированного от нервных влияний, была использована нами для выявления серотониновых рецепторов, связанных с гипофизарно-надпочечниковой системой и расположенных уже непосредственно в гипофизотрофной зоне гипоталамуса (Науменко и др., 1972; Попова и др., 1972; Ророва и др., 1972).

Оказалось, что введение 5-окситриптофана приводило к значительному нарастанию концентрации серотонина в деафферентированном участке гипоталамуса. Это свидетельствует, во-первых, о хорошем кровоснабжении изолированного участка и, во-вторых, о функциональной полноценности ферментной системы триптофандекарбоксилазы, ответственной за превращение 5-окситриптофана в серотонин. Необходимо напомнить, что, по данным, полученным в опытах *in vitro*, срединное вызвышение обладает способностью синтезировать серотонин из триптофана (Hamon и др., 1970), что свидетельствует о наличии в нем ферментных систем, ответственных за превращение триптофана в серотонин.

Тем не менее после изоляции медиально-базального гипоталамуса от нервных влияний уровень в нем серотонина резко падал. Нужно учесть, что ограничивающим скорость синтеза серотонина этапом является гидроксилирование триптофана в 5-окситриптофан, происходящее при участии другого фермента — триптофангидроксилазы. Именно этот фермент, по-видимому, меняется в первую очередь при разрушении серотониновых нервных волокон, и с падением его активности хорошо коррелируется понижение уровня серотонина (Kuhar и др., 1971; Kuhar, Aghajanian, Roth, 1972). По-видимому, после прерывания нервных путей, идущих к медиальному гипоталамусу прежде всего от медиального пучка переднего мозга, в наибольшей степени страдает первый этап синтеза серотонина, с чем и связано значительное понижение его уровня в изолированном участке. Это объясняет, почему введение 5-окситриптофана самкам белых крыс отчетливо повышает содержание серотонина, который начинает почти вдвое превышать нормальные для этой области мозга цифры. В свою очередь повышение уровня серотонина в деафферентированном гипоталамусе сопровождалось отчетливой стимуляцией гипофизарно-надпочечниковой системы (табл. 18).

Так
лирован
может б
ниновых
Инги
центрац
при этом
кортико
чего зав
Возможн
нооксида
мому, об
1966).
Полн
вовала а
серотони
уровня к
гипотала
(табл. 19)
Таки
лированн
посредств
нина выз
зарно-над
инного вы
туры, свя
лекса, рас
Поэтому
ластями м
системы.
Данн
подтвержд
опытов с
ниях серо
чечникову
руют эту

Таблица 18

Влияние 5-окситриптофана в условиях полной изоляции гипоталамуса на содержание серотонина в изолированной области и кортикостерона в плазме крови (по Науменко и др., 1972)

Вводимое вещество	Кортикостерон плазмы крови ($M \pm m$), мкг %	Серотонин изолированного гипоталамуса ($M \pm m$), мкг/г
Физиологический раствор . .	$24,7 \pm 1,8$ (9)* $P < 0,001$	$1,39 \pm 0,33$ (8) $P < 0,05$
5-окситриптофан, 100 мг/кг	$95,1 \pm 8,5$ (11)	$5,26 \pm 1,42$ (6)

* В скобках указано число животных.

Так как область медиального гипоталамуса была полностью изолирована от каких-либо влияний (рис. 25), то полученный эффект может быть связан только с непосредственным возбуждением серотониновых рецепторов гипофизотрофной зоны гипоталамуса.

Ингибитор моноаминоксидазы иналамид также повышал концентрацию серотонина в изолированной области гипоталамуса, но при этом он не стимулировал, а несколько снижал базальный уровень кортикостероидов (Вермеш, Рыженков, 1974). Трудно сказать, от чего зависит различие в эффектах 5-окситриптофана и иналамида. Возможно, это особенность иналамида, так как ингибиторы моноаминоксидазы, кроме способности ингибировать этот фермент, по-видимому, обладают и другими фармакологическими эффектами (Gorkin, 1966).

Полная деафферентация гипоталамуса совершенно не препятствовала активирующему влиянию введенного в боковой желудочек серотонина (Маслова, 1973). Поразительно, но степень повышения уровня кортикостерона в периферической крови на фоне изоляции гипоталамуса была такой же, как и у животных с интактным мозгом (табл. 19).

Таким образом, как повышение эндогенного серотонина в изолированном участке медиально-базального гипоталамуса, так и непосредственное действие на эту зону центрально вводимого серотонина вызывало сходный эффект — активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Очевидно, что здесь нельзя сделать иного вывода, кроме того, что чувствительные к серотонину структуры, связанные с функцией гипофизарно-надпочечникового комплекса, расположены непосредственно в зоне, продуцирующей CRF. Поэтому пересечение всех нервных связей этой зоны с другими областями мозга не препятствует проявлению реакции активации этой системы.

Данные, полученные в опытах с изолированным гипоталамусом, подтверждают выводы, сделанные ранее (Науменко, 1967а) на основе опытов с сечениями мозга, — о непосредственно центральных влияниях серотониновых рецепторов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. То, что 5-окситриптофан и серотонин стимулируют эту систему и в условиях нервной изоляции гипофизотрофной

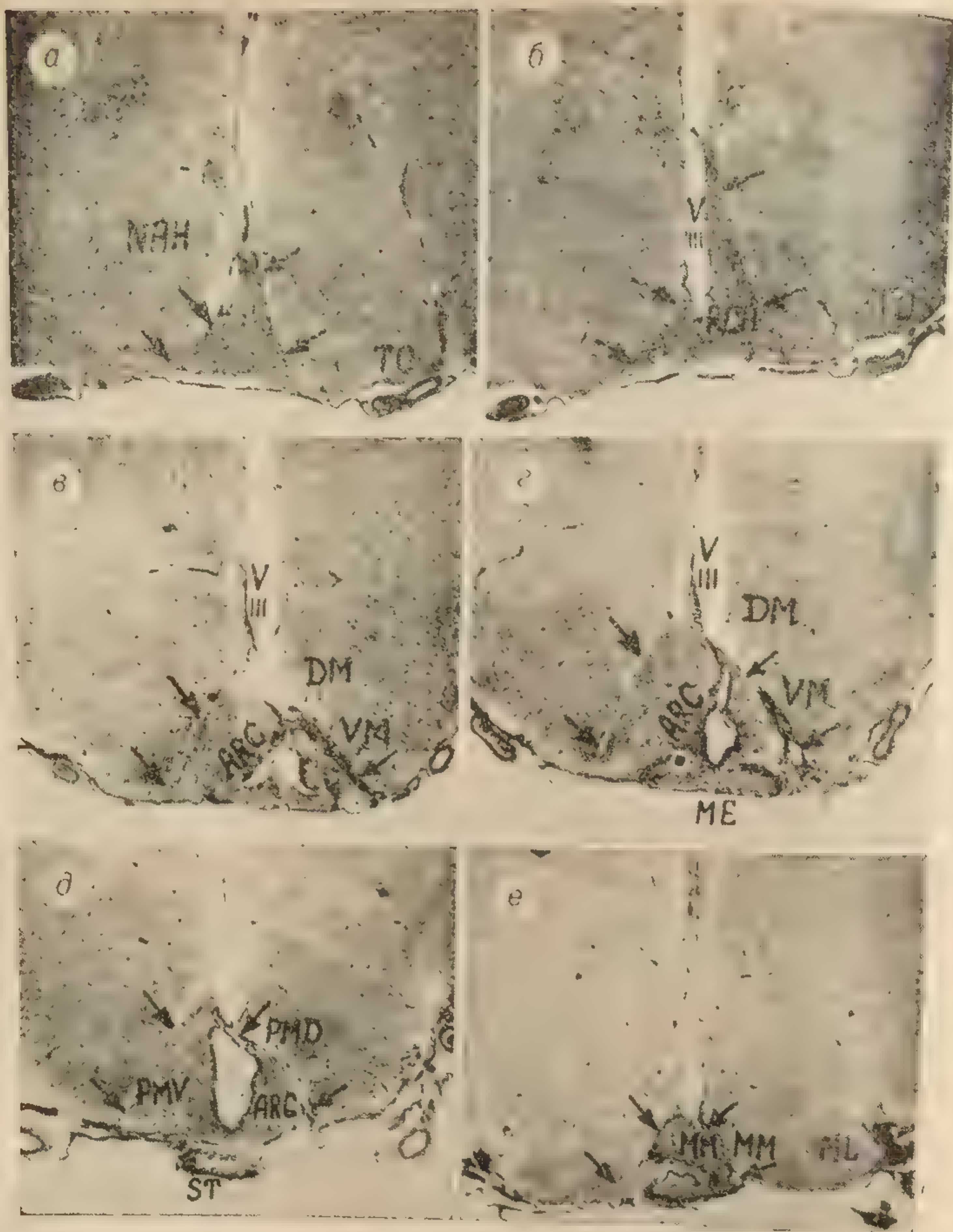


Рис. 25. Микрофотография фронтальных срезов мозга крысы через 4 недели после полной деафферентации медиально-базального гипоталамуса. Стрелками указаны границы изолированного участка. Окраска крезил-виолетом. Увеличение $\times 56$. (по Ророва и др., 1972).

Усл. обозн. см. рис. 24.

Благодаря

Сейчас

Интактный
Изолирован
мус.

* В

зоны дае
амии моз
вырабат

Одна
надпочеч
поддержи
называем
при стре
суточные
механизм
пой изол
В этих у
пофиз —
ко суточн
ня корти
надпочеч
стрессовы

Об о
таламо-ги
ствия, и
ния актив
Кепдалла
что в то
почечник
крыс цик
этой сист
жизни.

Нако
lász, 1969
передней
ная зона
ответствен
торов, кот
лируют со
и в отсут
реднюю АК

Таблица 19

Влияние серотонина на уровень кортикостерона в плазме периферической крови крыс с интактным и изолированным гипоталамусом (по Масловой, 1973)

Серия опытов	Кортикостерон, мкг % (M+m)		
	дистиллированная вода	серотонин	P
Интактный гипоталамус	$15,8 \pm 3,71$ (9)*	$53,7 \pm 5,79$ (6)	$<0,001$
Изолированный гипоталамус		$54,7 \pm 8,86$ (7)	$<0,001$

* В скобках — число опытов.

зоны дает довольно веские основания полагать, что этот биогенный амин может участвовать в передаче нервных импульсов на структуры, вырабатывающие гипоталамический CRF.

Однако нервная регуляция системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников несомненно очень сложна. Существуют механизмы, поддерживающие постоянную секрецию коры надпочечников (так называемый уровень покоя), механизмы, включающие эту систему при стрессовых ситуациях и, наконец, механизмы, регулирующие суточные и сезонные колебания кортикостероидов. О том, что эти механизмы, по-видимому, различны, свидетельствуют опыты с первой изоляцией гипоталамуса от остального мозга (Halász, 1969). В этих условиях система медиально-базальный гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников продолжает функционировать. Однако суточные колебания как содержания АКТГ в гипофизе, так и уровня кортикостероидов в плазме исчезают, а гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый комплекс перестает реагировать на целый ряд стрессовых воздействий.

Об отличии нервных механизмов, участвующих в реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на стрессовые воздействия, и механизмов, регулирующих циклические суточные колебания активности коры надпочечников, говорят и данные Аллена и Кендалла (Allen, Kendall, 1967). Этими исследователями показано, что в то время как на эфирный стресс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система начинает реагировать к 15 дню жизни белых крыс циклические суточные колебания, характерные для функции этой системы взрослых животных, появляются лишь к 30—32 дню жизни.

Накопившиеся многочисленные факты позволили Халасу (Halász, 1969) выдвинуть гипотезу о двух уровнях нервной регуляции передней доли гипофиза. Автор полагает, что именно гипофизотрофная зона, локализуемая в медиально-базальном гипоталамусе, ответственна за продукцию рилизинг-факторов и угнетающих факторов, которые через порталные сосуды попадают в гипофиз и регулируют секрецию гормонов его передней доли. Эта область способна и в отсутствие нервных импульсов поддерживать достаточную секрецию АКТГ. Таким образом, это не просто последний этап в меха-

пизмах первого контроля, трансформирующий и направляющий импульсы от других структур к передней доле гипофиза. Гипофизотрофная область гипоталамуса представляет собой в определенной степени автономный механизм регуляции базальной секреции передней доли, деятельность которого зависит и от гуморальных механизмов обратной связи.

Существует и другой уровень регуляции, осуществляемый первыми структурами других отделов гипоталамуса и негипоталамическими образованиями — лимбическими структурами, ретикулярной формацией, корой и др. Нейрогенные стимулы, идущие от этих областей мозга, достигая гипофизотрофной зоны, вызывают секрецию CRF.

Серотонин, как было показано выше, обладает способностью действовать непосредственно на гипофизотрофную зону, стимулируя гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Каковы же его функции в организме? Участвует он в поддержании уровня кортикостероидов, необходимого для нормального течения обменных процессов в состоянии покоя или играет роль в передаче нервных импульсов на клетки гипоталамуса, вырабатывающие CRF, при стрессовых воздействиях, а может быть принимает участие в осуществлении циклических суточных или сезонных ритмов? Категорически ответить на эти вопросы сейчас невозможно, хотя имеются данные о вовлечении этого биогенного амина в стрессовые реакции и в механизмы суточных колебаний кортикостероидов.

СЕРОТОНИН И СТРЕСС

К настоящему времени накопилось много работ, посвященных изучению уровня серотонина в головном мозге при стрессе. Нужно сказать, что результаты, полученные авторами при различных видах стресса в значительной степени совпадают. В большинстве наблюдений отмечено изменение уровня серотонина, чаще — повышение (табл. 20). Характерно, что повышение отмечено на разных видах животных — крысах, морских свинках, кошках, кроликах, собаках. Отмечено оно и при разных видах стрессового воздействия — действии высокой и низкой температуры, электрической стимуляции, аноксии, инсулиновой коме, плавании в холодной воде. Этот перечень представляется довольно доказательным. Трудно ожидать, что, если серотонин и участвует в осуществлении стрессовых реакций, его уровень будет обязательно во всех случаях меняться. Нужно иметь в виду, что изменяется или не изменяется содержание серотонина в мозге при том или ином физиологическом воздействии зависит, прежде всего, от сбалансированности его обмена. Хорошо известно, что уровень серотонина определяется интенсивностью трех взаимосвязанных процессов: 1) синтеза, 2) депонирования и 3) разрушения. Усиление расхода серотонина при усилении функционирования соответствующих серотониновых нейронов должно вести в хорошо сбалансированной системе к усилению его синтеза. При этом общее содержание серотонина в ткани может и не меняться. Для иллюстрации

Демонстрация

Вид стресса
в виде

Электрический
раздражитель

Иммобилизация

Звук
Горизонтальные качания
Высокая или низкая температура
Низкая температура
Плавание в воде (температура 15°) до полного утопления
Ишемия задней лапы и ожог
Аноксия
Инсулиновая кома
Импульсное электромагнитное поле

можно привести ядра шва увеличивают триптофан на 100%, однако не менялся. Изменения лишь тогда, междуток в

8 Е. В. Наумов

Изменения уровня серотонина в головном мозге при различных стрессовых воздействиях

Вид стрессового воздействия	Изменения уровня серотонина в мозге	Вид животного	Автор
Электрическое раздражение	Повышение	Крысы, морские свинки, кролики, собаки	Garattini, Valzelli, 1957
	»	Морские свинки	Poloni, 1957
	»	Кошки	Breitner и др., 1961
	Не изменялся	Крысы	Maynert, Levy, 1964
Иммобилизация	Повышение	»	Goldberg, Salama, 1969
	Не изменялся, но уровень 5-оксиндолуксусной кислоты увеличился	»	Thierry и др., 1968
	Понижение	»	Corrodi и др., 1968
	Повышение	Мыши	B. Welch, A. Welch, 1968
Звук	»	Крысы	De Schaepdryver и др., 1969
	»	»	Goldberg, Salama, 1969
	Понижение	»	Rosencrans, 1969
	Повышение	»	Toh, 1960
Горизонтальные качания	Не изменялся	»	Goldberg, Salama, 1969
	Понижение	»	Barchas, Freedman, 1963
	Повышение	»	Rüther и др., 1966
	»	»	Stoner, Elson, 1971
Высокая или низкая температура	»	»	Garattini, Valzelli, 1957
	»	»	Garattini, Valzelli, 1965
	Повышение через 2 ч и резкое падение через 5 ч	Кролики	Чуйко, Медведева, 1974
	»	Не указан	
Низкая температура	Повышение	»	
	»	»	
	»	»	
	»	»	
Плавание в воде (температура 15°) до полного утомления	Повышение	»	
	»	»	
	»	»	
	»	»	
Ишемия задней лапы или ожог	»	»	
	»	»	
	»	»	
	»	»	
Аноксия	»	»	
	»	»	
	»	»	
	»	»	
Инсулиновая кома	Повышение	»	
	»	»	
	»	»	
	»	»	
Импульсное электромагнитное поле	Повышение	»	
	»	»	
	»	»	
	»	»	

можно привести, например, такой факт. Электрическая стимуляция ядер шва увеличивала образование меченого серотонина из меченого триптофана в присутствии ингибиторов моноаминоксидазы более чем на 100%, однако тканевой уровень эндогенного серотонина при этом не менялся (Shields, Eccleston, 1972).

Изменения в уровне серотонина можно уловить, по-видимому, лишь тогда, когда какой-то из этих процессов в определенный промежуток времени перекрывает другие, например, синтез «не успе-

васть за усиленным расходом серотонина или, наоборот, резкое уменьшение расхода этого биогенного амина еще не успело компенсироваться соответствующим замедлением синтеза. Интересно отметить, что в тех условиях, где обмен серотонина замедлен, как, например, у содержащихся в изоляции мышей (Giocalone и др., 1968; B. Welch, A. Welch, 1969), его усиление в ответ на стресс более выражено, чем у мышей, содержащихся в группе (B. Welch, A. Welch, 1968).

Кроме того, при определении серотонина в целом мозге или крупных его отделах можно не уловить изменений, происходящих лишь в определенной нейронной системе, не говоря уже о том, что можно представить участие серотонина в стрессовых реакциях и без изменения интенсивности синтеза. Это может, в частности, происходить путем усиления обратного поглощения биогенного амина нервными окончаниями после его выделения или путем перераспределения серотонина между клеточными телами и нервными окончаниями в сторону большего накопления серотонина в нервных окончаниях. Учитывая все это, нужно считать, что опыты, в которых сдвиги серотонина при стрессе уловлены, достаточно многочисленны. Они свидетельствуют о значительных изменениях, происходящих в системе серотониновых нейронов при стрессе.

Повышение серотонина в головном мозге происходит очень быстро — оно было отмечено уже через 10 мин после электрического раздражения, и может быть очень значительным. Так, в головном мозге собак зарегистрировано двукратное его нарастание, а в головном мозге крыс даже трехкратное. В то же время в кишечнике количество серотонина уменьшалось (Garattini, Valzelli, 1957).

Обращает на себя внимание то, что в ряде исследований, когда не было обнаружено изменений в уровне серотонина, отмечалось изменение интенсивности его обмена. Изменения обмена находили, определяя содержание в мозге основного метаболита серотонина — 5-оксиндолуксусной кислоты или определяя содержание самого серотонина после угнетения его синтеза или после блокирования моноаминоксидазы, разрушающей серотонин. Так, Блисс с соавторами (Bliss и др., 1968) не отмечали изменений в содержании серотонина в головном мозге крыс при стрессе, вызывавшемся ударом электрического тока по лапам животных. В то же время определение 5-оксиндолуксусной кислоты показало, что ее уровень повышен (табл. 21). Повышение содержания продукта обмена серотонина явилось свидетельством того, что серотонин усиленно использовался и соответственно в большей степени разрушался. Однако увеличение его образования компенсировало его повышенное потребление. Интересно отметить, что уровень норадреналина в мозге к этому времени понизился.

В то же время при другом виде стресса — ишемии лапы крысы, наблюдались лишь незначительные изменения в гипоталамусе, при достоверном повышении в содержании как серотонина, так и 5-оксиндолуксусной кислоты в стволе мозга (Stoner, Elson, 1971).

Усиление обмена серотонина было отмечено при электрическом раздражении животных и по другому тесту — количеству меченого

Кора . . .
Подкорков
структур
Мозжечок
Ствол мозга
Гипоталамус

* В с

серотонин

Fekete, G

Нужно

жением, я
ляя собой
жения, и
Эмоциона
группу пр
у мышей
ге, по от
(Bliss, Ail

Доказ

серотонин
ои и др.,
изолирова
тут же вст
у мышей,
драк актив
чивается.
в гипотала
коре. Важ
множестве
ли серотон
ловиях эм
тонина.

Нужно

мена и со
наблюдать
му не сопр
системы. С
ждающих,
сового, со
(Matussek,

Таблица 21

Изменение 5-оксииндолуксусной кислоты мозга (мкг/г), вызываемое электрическим раздражением лап в течение 2 ч (по Bliss и др., 1968)

Область	Контроль	Раздражение	Про- цент от конт- роля	P
Кора	$0,39 \pm 0,04$ (12)*	$0,46 \pm 0,05$ (12)	118	$<0,01$
Подкорковые структуры . . .	$1,15 \pm 0,14$ (12)	$1,45 \pm 0,23$ (12)	126	$<0,001$
Мозжечок. . . .	$0,16 \pm 0,02$ (18)	$0,17 \pm 0,03$ (18)	106	Недостоверно
Ствол мозга . . .	$0,83 \pm 0,10$ (12)	$1,08 \pm 0,33$ (12)	130	$<0,02$
Гипоталамус . . .	$0,96 \pm 0,16$ (12)	$1,16 \pm 0,22$ (12)	121	$<0,05$

* В скобках число опытов.

серотонина, образующемуся после введения ^3H -триптофана (Thierry, Fekete, Glowinski, 1968).

Нужно сказать, что стресс, вызванный электрическим раздражением, является в значительной степени эмоциональным, представляя собой комплексное воздействие страха, боли, мышечного напряжения, иногда преходящих аноксии и апорексии (Yuwiler, 1971). Эмоциональный стресс можно наблюдать и при ссаживании в одну группу предварительно изолированных животных. В этих условиях у мышей не было найдено изменений в содержании серотонина в мозге, но отмечалось значительное повышение продукта его обмена (Bliss, Ailion, 1969).

Доказательством того, что в условиях эмоционального стресса серотонин усиленно расходуется, являются и такие опыты (Eleftheriou и др., 1967). Ежедневно подсаживали на 5 мин предварительно изолированную мышь к тренированной мыши — «бойцу», которая тут же вступала в драку. Определение активности моноаминоксидазы у мышей, страдавших в этой драке, показало, что в первые 2 дня драк активность этого фермента в гипоталамусе значительно увеличивается. Через 8 дней активность моноаминоксидазы понижается как в гипоталамусе, так и в миндалевидном комплексе и во фронтальной коре. Важно отметить, что, учитывая уже упоминавшиеся данные о множественности моноаминоксидаз, авторы в качестве субстрата брали серотонин. Так что эти опыты свидетельствуют об изменении в условиях эмоционального стресса именно интенсивности обмена серотонина.

Нужно, однако, иметь в виду, что изменение интенсивности обмена и соответственно уровня серотонина в головном мозге может наблюдаться и при состояниях, не являющихся стрессовыми и поэтому не сопровождающихся активацией гипофизарно-надпочечниковой системы. Сейчас уже накопилось довольно много фактов, подтверждающих, что наступление сна — состояния, естественно, не стрессового, сопровождается повышением уровня серотонина в мозге (Matussek, Patschke, 1963; Jouvet, 1967; Кудрявцева, Попова, 1973).

Очевидно, суммарное определение серотонина в мозге или даже в различных его отделах является слишком грубым и ориентировочным. Повышение уровня этого амина в головном мозге может вызываться различными причинами и совсем не должно неизбежно быть связано с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Основное значение, по-видимому, имеет какие серотониновые нейроны при этом вовлекаются и за счет чего происходят изменения содержания серотонина. К сожалению, в настоящее время доступные для исследователей методы не дают возможности ответить на этот вопрос.

Несмотря на то, что большинство авторов отметили во время стресса повышение уровня серотонина в головном мозге, нельзя однако считать, что именно повышение этого биогенного амина характерно для стрессовых состояний. Дело в том, что в некоторых работах отмечено понижение его уровня, но это расхождение данных не такое обескураживающее, как может показаться на первый взгляд. Если речь идет о повышении интенсивности потребления и обмена серотонина, то вслед за понижением его содержания в мозге, вызванном усиленным расходом этого биогенного амина, происходит компенсаторное повышение синтеза, что может привести в определенные промежутки времени к повышению его уровня. Поэтому при одной и той же ситуации — повышении интенсивности потребления — можно, по-видимому, отметить как повышенное, так и пониженное содержание серотонина. Следовательно, сейчас уверенно можно говорить лишь о том, что при многих видах стресса уровень серотонина в головном мозге меняется. Каков смысл этих изменений — связаны они с усилением нейронной активности и, следовательно, большим расходом и соответственно синтезом серотонина или, наоборот, они являются следствием уменьшенного выделения серотонина, неясно. Тьерри с соавторами (Thierry, Fekete, Glowinski, 1968) полагают, что отмечаемое при стрессе некоторое повышение уровня серотонина происходит в результате усиленного синтеза, а не уменьшенного использования. В подтверждение этой точки зрения эти исследователи приводят следующие доказательства:

1. Нарастание уровня серотонина в стволе мозга, происходящее при действии ингибиторов моноаминоксидазы, значительно выше у животных, подвергшихся воздействию стресса, чем у контрольных.

2. Уровень серотонина в этом отделе мозга у стрессированных животных, которым за 45 ч до опыта был введен *p*-хлорфенилаланин, вдвое выше, чем у животных, не подвергавшихся стрессовым воздействиям.

3. Большее образование в мозге меченого серотонина из ^3H -триптофана на фоне стресса, чем у контрольных животных.

Первое и третье доказательства представляются бесспорными, второе же — менее убедительно. Как раз после блокирования синтеза серотонина *p*-хлорфенилаланином при стрессе следовало бы ожидать, если считать, что серотонин усиленно тратится, понижения, а не повышения уровня этого биогенного амина. Предположение, что в таких условиях у животных повышается способность мозговой

ткани синтезировать серотонин и с этим связан относительно более высокий его уровень (Thierry, Fekete, Glowinski, 1968), пока не обосновано фактическими данными. Поэтому рассматривать опыты с *p*-хлорфенилаланином в качестве доказательства усиленного синтеза серотонина при стрессе пока нет оснований.

В то же время существует и другая точка зрения. Розенкранс (Rosenkrans, 1969), отметивший при стрессе понижение серотонина в ряде отделов мозга, в частности в переднем мозге, полагает, что серотониновые нейроны при этом угнетаются. Однако данные, полученные им в разных сериях опытов, довольно противоречивы. С одной стороны, после введения пробенецида, блокирующего выделение 5-оксипиридоксусной кислоты, ее уровень на фоне стресса был ниже, чем у контрольных животных, что можно расценивать как доказательство пониженного обмена серотонина. Вместе с тем опыты с введением ингибитора моноаминоксидазы паргиллина не дают оснований для такого заключения, а опыты с введением *p*-хлорфенилаланина говорят об усилении обмена серотонина.

Интересная особенность была отмечена при сопоставлении данных об обмене при стрессе серотонина и норадреналина. Изучение обмена норадреналина после однократного стрессового воздействия и в условиях последовательных нескольких воздействий, т. е. уже при хроническом стрессе, показало, что в последнем случае происходит и большее и более длительное усиление обмена норадреналина в мозге (Thierry, Javouy и др., 1968). В противоположность этому уровень как эндогенного серотонина в мозге, так и серотонина, образовывавшегося из ^3H -триптофана, был сходным у животных, подвергшихся однократному стрессовому воздействию и у животных после трех последовательных воздействий. По-видимому, влияние стресса на синтез серотонина очень кратковременно и оно оканчивается с прекращением раздражения (Thierry, Fekete, Glowinski, 1968).

Таким образом, накопилось значительное число наблюдений, которые свидетельствуют об изменении обмена серотонина при стрессе. Необходимо отметить, что, несмотря на довольно большое совпадение данных разных авторов об изменении уровня серотонина или его обмена при стрессовых воздействиях, не все исследователи признают между этими явлениями причинно-следственную связь (Scharpdraver и др., 1969).

Другая система доказательств участия серотонина в реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса на стресс связана с использованием экспериментальных моделей с измененным (обычно пониженным) уровнем серотонина. Одним из первых использовал такую постановку опытов Смелик (Smelik, 1967). Им было показано, что после локального опустошения резервином моноаминовых депо срединного возвышения крысы продолжали реагировать на стрессовые воздействия повышением функции гипофизарно-надпочечниковой системы. В опытах Диксита и Бакли (Dixit, Buckley, 1969) введение крысам 4-хлорамфетамина или содержание животных на диете, бедной триптофаном, понижало уровень серотонина в мозге на 74 и 63%. Однако это снижение серотонина не меняло существенно

реакцию гипоталамо-надпочечниковой системы на стресс (холод и встряхивание крыс). Диксит (Dixit, 1971) продолжил эти исследования, применив и другие способы изменения содержания серотонина. Предварительное введение резерпина, *p*-хлорфенилаланина или триптофан-недостаточная диета понижали уровень серотонина в мозге (его содержание падало на 60—90%). Тем не менее повторное введение на этом фоне резерпина или его аналогов — тетрабеназина или Ro-4-1284, вызывало отчетливую активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, не меньшую, чем в контрольных опытах. Таким образом, значительное понижение содержания серотонина в мозге не меняло существенно реакцию коры надпочечников на повторное введение опустошающих моноамины веществ. Не менялась реакция на стресс и после повышения уровня серотонина предварительным введением ингибитора моноаминоксидазы (Abe, Hiroshige, 1974). Эти данные, по мнению авторов, серьезно понижают возможность для серотонина играть роль медиатора в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе. Правда, Диксит (Dixit, 1971) оговаривается, что определение серотонина проводили во всем мозге и нельзя исключить, что оно не точно отражает изменения в отдельных его областях.

Разногласные результаты получены при использовании в качестве стрессора эфира. Предварительное введение *p*-хлорфенилаланина у одних исследователей (Van Delft и др., 1973) отчетливо понижало, у других (Vermes, Telegdy, 1973b) повышало реакцию гипоталамо-надпочечниковой системы на стресс.

Тем не менее большинство среди относительно немногочисленных работ, в которых опустошали тканевые серотониновые депо, по своим результатам однотипно — изменение уровня серотонина в головном мозге не влияло существенно на проявление стрессовых реакций. Мы видим этому несколько возможных объяснений. Во-первых, деплеторы серотонина не вызывают его полного опустошения. Установлено существование устойчивых к резерпину депо серотонина (Fuxe, Ungerstedt, 1967). В таких депо серотонин накапливается и после предварительного введения резерпина. Поэтому мы не можем исключить возможность, что для поддержания функционирования такой важной системы организма, как гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников, достаточно присутствия сравнительно небольшого количества серотонина. То, что такое предположение не лишено оснований, подтверждается таким фактом: на фоне введения *p*-хлорфенилаланина, когда содержание серотонина становилось очень низким, стрессовые воздействия продолжали усиливать его обмен в мозге (Thierry, Fekete, Glowinski, 1968; Rosencrans, 1969; Rosencrans и др., 1969). Следовательно, даже на фоне опустошения серотониновых депо, происходящего из-за блокады синтеза серотонина, во время стресса улавливается отчетливая стимуляция его обмена, т. е. именно тот эффект, какой отмечается при нормальном уровне этого биогенного амина.

Во-вторых, изменение уровня серотонина может не влиять на реакцию при стрессе, потому что в центральной нервной системе име-

ется не
гипофизар
В этих ус
венно сн

II, п
что серот
реакций,
ниях явл
ставляет
зультаты
ние поста

Еще
крыс сер
затем па
нием 0,5
тор судил
введение
ников на
ротонина

Сход
уровня ко
mes, Tele
Vermes, 1
(20 мкг в
гипофизар
и стресс,
ем в них о
де кристал
тельное, п
поталамо-
коз. В то
и задний г

Попиз
ный ингиб
Угнетающ
иммобилиз
ного гипот
нов (1974)
ротонина

Таким
вает центр
реакций, в
исключить
ное существ
угнетение
зано (Naun

ется не один медиатор, участвующий в информации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы о повреждающих воздействиях. В этих условиях понижение уровня одного из них не должно существенно сказываться на величине ответа.

И, наконец, третья альтернатива сводится к заключению о том, что серотонин не играет существенной роли в механизмах стрессовых реакций, и изменение его уровня при различных стрессовых состояниях является одним из вторичных проявлений стресса. Нам представляется, однако, что и приведенные многочисленные данные и результаты опытов, к изложению которых мы переходим, дают основание поставить такое объяснение под большое сомнение.

Еще в 1957 г. Джоржес (Georges) вводил в течение 5 дней самкам крыс серотонин (5 и 20 мг/кг подкожно или внутрибрюшинно), и затем на этом фоне вызывал стрессовую реакцию подкожным введением 0,5 мл 10%-ного формалина. О реакции коры надпочечников автор судил по уровню в них аскорбиновой кислоты. Оказалось, что введение серотонина значительно снижало величину ответа надпочечников на стресс, причем интенсивность ингибирующего эффекта серотонина увеличивалась с увеличением дозы.

Сходные результаты были получены при прямом определении уровня кортикостерона в плазме крови крыс и морских свинок (Vermes, Telegdy, 1972, 1973a; Vermes, Telegdy, Lissak, 1972; Telegdy, Vermes, 1973). Серотонин в этих опытах вводился в желудочки мозга (20 мкг в 20 мкл физиологического раствора). На таком фоне реакция гипофизарно-надпочечниковой системы на хирургический стресс и стресс, вызванный раздражением желудочков мозга повышением в них объема жидкости, снижалась. Имплантация серотонина в виде кристалла в медиальную часть гипоталамуса также вызывала длительное, продолжавшееся в течение 10 дней, понижение реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на эфирный наркоз. В то же время имплантация этого биогенного амина в передний и задний гипоталамус не влияла на стрессовую реакцию.

Понижал реакцию на эфирный стресс и предварительно введенный ингибитор моноаминоксидазы пипаламид (Vermes, Telegdy, 1973b). Угнетающее действие пипаламида на стрессовую реакцию, вызванную иммобилизацией было отмечено и после изоляции медиально-базального гипоталамуса (Вермеш, Рыженков, 1974). В то же время Сапронов (1974) не отметил влияния вводимого в III желудочек мозга серотонина на стресс, вызванный иммобилизацией крыс.

Таким образом, из этих опытов следует, что серотонин оказывает центральное угнетающее влияние на проявление стрессовых реакций, во всяком случае, на некоторые виды стресса. Естественно, исключить такую возможность нельзя, тем более, что принципиальное существование в мозге серотониновых рецепторов, вызывающих угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы показано (Naumenko, 1969).

СУТОЧНЫЙ РИТМ КОРТИКОСТЕРОИДОВ И СЕРОТОНИН

Значительный интерес вызывают данные о возможной роли серотонина в суточном ритме кортикостероидов. Хорошо известно, что активность коры надпочечников меняется в различное время суток (Halberg, 1958; Guillemin и др., 1959; Krieger, 1970), причем эти изменения, очевидно, связаны с циркадным ритмом в образовании и выделении кортикотрофического фактора (Hiroshige и др., 1969; Hiroshige, Sakakura, 1971) и подчинены определенным закономерностям. У человека при обычном соотношении времени активности и сна циркадные изменения в уровне кортикостероидов характеризуются пиком в ранние утренние часы (Krieger, 1970). У животных, ведущих преимущественно ночной образ жизни, как кошки и крысы, пик отмечается в ранние вечерние часы.

Циркадные изменения отмечены и в содержании серотонина. Это относится к его уровню в сыворотке крови (Scheving и др., 1972), закономерные колебания серотонина происходят в течение суток в мозге (Matussek, Patschke, 1963; Friedman, Walker, 1968; Quay, 1968).

Одна из первых попыток установить, существует ли зависимость между этими двумя показателями — суточными изменениями в содержании серотонина в мозге и суточными колебаниями в концентрации кортикостероидов в крови — была предпринята Диксит и Бакли (Dixit, Buckley, 1967). Ими были отмечены четкие суточные колебания в концентрации кортикостероидов и в уровне серотонина. Однако вычисление коэффициента корреляции показало, что он является статистически недостоверным.

Тем не менее недавние исследования свидетельствуют, что между этими показателями все-таки существует связь. Связь эта, по-видимому, односторонняя. Удаление надпочечников не влияет на суточный ритм серотонина (Friedman, Walker, 1968). В то же время блокирование суточных колебаний серотонина в головном мозге ведет к исчезновению циркадного ритма кортикостероидов.

Было показано, что введение ингибитора моноаминоксидазы моноамина, блокатора синтеза серотонина *p*-хлорфенилаланина или антагонистов серотониновых рецепторов — ципансина и дипрогептадина, т. е. различные воздействия, меняющие обмен или активность серотонина, предотвращают характерный для кошек ночной подъем 17-оксикортикостероидов (Krieger, Rizzo, 1969). Авторы обращают внимание на то, что, во-первых, в применяемых дозах использованные вещества сами по себе не влияли на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Следовательно, locus их действия являются именно серотониновые рецепторы центральной нервной системы. Во-вторых, пути, которыми осуществляется реакция на стресс и суточные колебания кортикостероидов, различны: как уже отмечалось, примененные соединения влияли на суточный ритм кортикостероидов в дозах, не меняющих функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Аналогичные результаты — блокирование *p*-хлорфенилаланином суточных колебаний в уровне кортикостеронидов — были получены и в опытах на крысах (Scaragnini и др., 1971; Van Delft и др., 1973) (рис. 26). Тем не менее Ван Дельфт с соавторами полагают, что связь между серотонином и суточными колебаниями в секреции кортикостеронидов сомнительна. Недоверчивое отношение этих исследователей связано с тем, что, по их мнению *p*-хлорфенилаланин вызывает состояние хронического стресса, а в этих условиях суточный ритм может легко нарушаться.

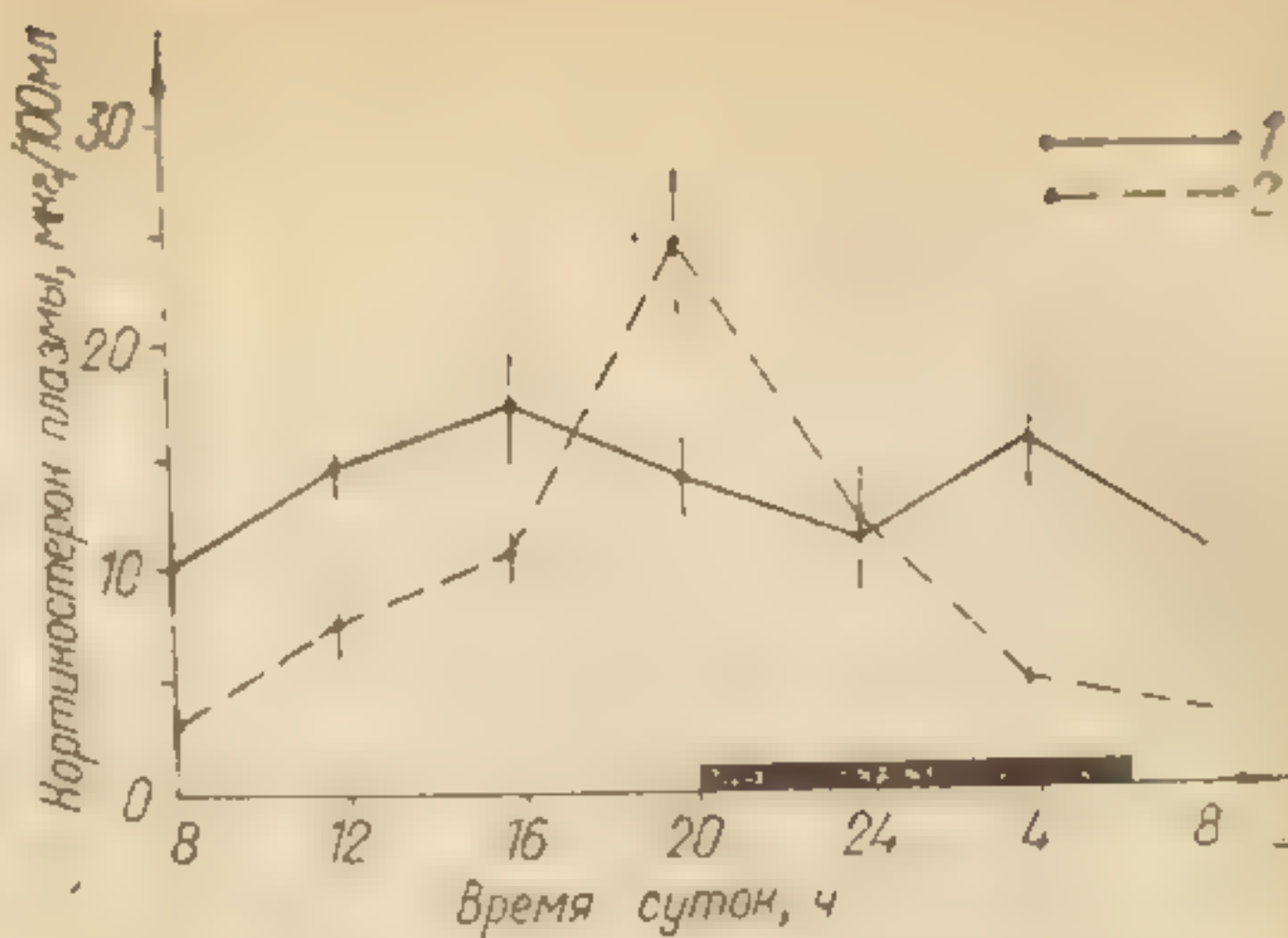


Рис. 26. Влияние *p*-хлорфенилаланина на содержание кортикостерона в плазме крыс. Каждая точка — результат измерений не менее чем у 10 животных. Вертикальные линии — стандартная ошибка средних. Затемненной частью отмечен период темноты (по Scaragnini и др., 1971). 1 — *p*-хлорфенилаланин; 2 — контроль.

Однако сглаживание ритмических суточных колебаний кортикостеронидов в крови происходило и в тех случаях, если серотонин в мозге повышали не фармакологическим способом, а разрушением ядер шва среднего мозга (Scaragnini, Preziosi, 1972).

Скапагини с соавторами (Scaragnini и др., 1971) попытались более детально локализовать в головном мозге серотониновые рецепторы, связанные с циркадными ритмами кортикостеронидов. Они определяли серотонин не в целом мозге, а в его отделах — гипоталамусе и структурах лимбической системы — гиппокампе и миндалевидном комплексе. Оказалось, что у взрослых самцов крыс содержание серотонина в гиппокампе и миндале подчиняется суточному ритму. Наибольшее количество серотонина было отмечено в 20 ч, наименьшее — в 4 ч. Суточный ритм кортикостеронидов в периферической крови был в определенной степени параллелен ритму серотонина: наибольшей концентрации гормоны коры надпочечников достигали в 20 ч, наименьшей — в 8 ч (табл. 22).

Таким образом, с одной стороны, установлена корреляция между суточным ритмом серотонина в лимбических структурах и кортикостеронидов в плазме крови, с другой — блокирование серотониновых рецепторов или экспериментальное изменение уровня серотонина в мозге вне зависимости, каким способом оно вызывается, снимает суточные колебания в содержании кортикостеронидов. Авторы полагают, что серотонин лимбических структур может играть роль модулятора в передаче ритмических влияний на секрецию АКТГ (Scaragnini и др., 1971; Scaragnini, Preziosi, 1972).

Интересно отметить, что было показано (Noberg с соавт., 1971) участие гиппокампа в суточных колебаниях кортикостеронидов. Сечение свода, прерывающее связи гиппокампа с различными структурами мозга, в том числе и гипоталамусом, блокировало ритм кортикостеронидов. Правда, это блокирование относительно кратковременно: уже через три недели после сечения суточный ритм кортикостеронидов

Суточные колебания кортикостерона в плазме крови и содержания серотонина в гиппокампе, миндале и гипоталамусе. Цифры обозначают средние + стандартные ошибки (по Scaragnini и др., 1971)

Исследованные показатели	Время суток, ч				
	4	8	12	16	20
Кортикостерон плазмы, мкг/100 мл	5,3 ± 0,9	3,5 ± 0,6 *	7,2 ± 1,0	11,5 ± 1,8 **	25,1 ± 2,2 **
Серотонин гиппокампа, нг/г	242 ± 41	360 ± 37	452 ± 22 **	506 ± 31 **	557 ± 35 **
Серотонин миндалины, нг/г	532 ± 11	621 ± 30 *	702 ± 32 **	720 ± 23 **	860 ± 27 **
Серотонин гипоталамуса, нг/г	888 ± 62	904 ± 44	995 ± 52	888 ± 56	1010 ± 50
					12,3 ± 1,3 **
					342 ± 13
					720 ± 60 **
					950 ± 48

* $P < 0,05$ по сравнению с данными в 4 ч.

** $P < 0,01$ по сравнению с данными в 4 ч.

даным Окада (Okada, 1971), возникновение циркадного ритма кортикостероидов предшествует появлению суточных колебаний в уровне серотонина, характерных для взрослых животных. Отсутствие корреляции во времени появления этих двух ритмов заставило автора сдержанно отнестись к проблеме их взаимосвязи.

восстанавливался (Lengvari, Halász, 1973). По-видимому, роль гиппокампа не является ключевой. Во всяком случае, можно думать, это не единственное образование, осуществляющее ритмическое регулирование гипоталамо-гипофизарно - надпочечниковой системы.

Единственное, что сейчас, пожалуй, не укладывается в довольно соответствующие друг другу данные различных авторов о регуляторной роли серотонина, это несовпадение времени появления в онтогенезе циркадных ритмов кортикостероидов, с одной стороны, и серотонина, с другой. Известно, что характерные для взрослых крыс суточные колебания в содержании кортикостероидов в плазме появляются не сразу после рождения. Этот ритм устанавливается лишь на 27 — 30-й день жизни (Okada, 1971). Суточный ритм серотонина в мозге также устанавливается не сразу, он начинает отчетливо проявляться на 35—37-й день. Если циркадный ритм кортикостероидов связан с колебаниями серотонина в мозге, то естественно было бы ожидать, что оба эти ритма должны появиться или одновременно или серотониновый ритм должен опережать кортикостероидный. Однако, по

М. ТАТОН

Влияние
то спх пор
посвященных
речивы.

В первые
почечников
увеличение у
Введение эн
аппифиза прот
Нарастание п
и у самцов м
шишное введ
кожу в виде
пертрофии.
и по отношен
рованных м
но не гипертр
(Vaughan и др
жил никакой
и не нашел
1969) также
надпочечник
и др., 1968)

Однако
функциональ
существенны
и в ряде слу
кортикостеро
менение веса
вопрос — за
рало кортико
нениях мозга
мелатонина
гломерулотро
жение о рег
1960). При э
тельно стиму
угнетающий
время имеют
мелатонина
и др., 1968;
на вопрос о
нерало корти
возможно.

В то же
показали, чт
глюкокортик

Таблица 22

Суточные колебания кортикостерона в плазме крови и содержания серотонина в гиппокампе, миндалине и гипоталамусе. Цифры обозначают средние \pm стандартные ошибки (по Scaragnini и др., 1971)

Исследованные показатели	Время суток, ч					
	4	8	12	16	20	24
Кортикостерон плазмы, мкг/100 мл . . .	5,3 \pm 0,9	3,5 \pm 0,6 *	7,2 \pm 1,0	11,5 \pm 1,8 **	25,1 \pm 2,2 **	12,3 \pm 1,3 **
Серотонин гиппокампа, нг/г . . .	242 \pm 41	360 \pm 37	452 \pm 22 **	506 \pm 31 **	557 \pm 35 **	342 \pm 13
Серотонин миндалины, нг/г . . .	532 \pm 11	621 \pm 30 *	702 \pm 32**	720 \pm 23 **	860 \pm 27 **	720 \pm 60 **
Серотонин гипоталамуса, нг/г . . .	888 \pm 62	904 \pm 44	995 \pm 52	888 \pm 56	1010 \pm 50	950 \pm 48

* $P < 0,05$ по сравнению с данными в 4 ч.
 ** $P < 0,01$ по сравнению с данными в 4 ч.

восстанавливался (Lengvari, Halász, 1973). По-видимому, роль гиппокампа не является ключевой. Во всяком случае, можно думать, это не единственное образование, осуществляющее ритмическое регулирование гипоталамического гипофизарно - надпочечниковой системы.

Единственное, что сейчас, пожалуй, не укладывается в довольно соответствующее друг другу данные различных авторов о регуляторной роли серотонина, это несовпадение времени появления в оптогенезе циркадных ритмов кортикостероидов, с одной стороны, и серотонина, с другой. Известно, что характерные для взрослых крыс суточные колебания в содержании кортикостероидов в плазме появляются не сразу после рождения. Этот ритм устанавливается лишь на 27—30-й день жизни (Okada, 1971). Суточный ритм серотонина в мозге также устанавливается не сразу, он начинает отчетливо проявляться на 35—37-й день. Если циркадный ритм кортикостероидов связан с колебаниями серотонина в мозге, то естественно было бы ожидать, что оба эти ритма должны появиться или одновременно или серотонинный ритм должен опережать кортикостероидный. Однако, по данным Окада (Okada, 1971), возникновение циркадного ритма кортикостероидов предшествует появлению суточных колебаний в уровне серотонина, характерных для взрослых животных. Отсутствие корреляции во времени появления этих двух ритмов заставило автора сдержанно отнестись к проблеме их взаимосвязи.

Влияние
до сих пор
посвящен
речивы.

В перв
почечников
увеличение
Введение с
аппифиза пр
Нарастание
и у самцов
ишнее вво
кожу в вид
пергрофии.
и по отноше
рованных л
но не гипе
(Vaughan и
жил никак
и не напест
1969) также
надпочечни
и др., 1968

Однако
функционал
существенн
и в ряде с
кортикостер
менение вес
вопрос — з
разнокортик
циях моз
гломерулот
жение о р
1960). При
тельно сти
угнетающий
время имен
Мелатонина
и др., 1968;
на вопрос с
нералокорт
возможно.
В то ж
показали, ч
глюкокорти

МЕЛАТОНИН

Влияние эпифиза на гипофизарно-надпочечниковую систему до сих пор в значительной мере остается открытым. Мало работ, посвященных этой проблеме, и полученные данные весьма противоречивы.

В первых работах, в которых изучались изменения в весе надпочечников после эпифизэктомии, было отмечено их умеренное увеличение у кошек, крыс, кроликов и овец (Kitay, Altschule, 1954a). Введение эпифизэктомизированным крысам безбелковых экстрактов эпифиза противодействовало этим изменениям (Wurtman и др., 1959). Нарастание веса надпочечников было отмечено после эпифизэктомии и у самцов мышей (Vaughan, 1971; Vaughan и др., 1972). Внутривентрикулярное введение мелатонина (100 мкг) или его имплантация под кожу в виде восковых таблеток препятствовали развитию этой гипертрофии. Точно также антагонистически действовал мелатонин и по отношению к гипертрофии надпочечников, возникавшей у кастрированных мышей или в ответ на одностороннюю адреналэктомию, но не гипертрофию надпочечников, вызванную воздействием холода (Vaughan и др., 1972). В то же время Китэй (Kitay, 1963) не обнаружил никакого влияния экстрактов эпифиза на вес надпочечников и не нашел изменений в уровне кортикостероидов. Рейтер (Reiter, 1969) также не отметил какого-либо влияния эпифизэктомии на вес надпочечников у золотистых хомяков, а Кинсон с соавторами (Kinson и др., 1968) — у крыс.

Однако определение веса надпочечников как метод оценки их функциональной активности обладает по крайней мере двумя очень существенными недостатками: 1) он относительно мало чувствителен, и в ряде случаев не меняется при отчетливых изменениях уровня кортикостероидов в крови (Науменко, 1971; Старыгин, 1971); 2) изменение веса надпочечников не дает ответа на принципиально важный вопрос — за счет какой функции — глюкокортикоидной или минералокортикоидной, он меняется (не говоря уже о возможных изменениях мозгового слоя надпочечников). По отношению к действию мелатонина это тем более существенно, что были показаны адено-гломерулотропные свойства экстракта эпифиза и высказано предположение о регулировании эпифизом секреции альдостерона (Farrell, 1960). При этом из эпифиза был выделен липидный фактор, избирательно стимулировавший секрецию альдостерона и второй фактор, угнетающий выброс как альдостерона, так и кортизола. В настоящее время имеются некоторые данные, свидетельствующие о влиянии мелатонина на секрецию альдостерона (Gromova и др., 1967; Kinson и др., 1968; Karpunen, Vapaatalo, 1971), хотя окончательно ответить на вопрос о характере и механизмах воздействия мелатонина на минералокортикоидную функцию коры надпочечников пока еще невозможно.

В то же время прямые определения уровня гормонов в крови показали, что под влиянием мелатонина может меняться и секреция глюкокортикоидов. Правда, в отношении направленности этих изме-

и мелатонина в дозе 100 мкг (вдвое меньшей, чем та, что была применена в наших опытах) не было отмечено изменений в весе надпочечников (De Prospe, Hurley, 1971). В то же время Мотта с соавторами (Motta и др., 1971), вводя мелатонин в желудочки мозга крыс в дозе 165 мкг, промежуточной между той, что была использована в наших опытах и в опытах Де Проспе и Харли, отметили кратковременный угнетающий эффект мелатонина на гипофизарно-надпочечниковую систему (он еще не проявлялся через 30 мин и исчезал через 120 мин). Авторы считают, что мелатонин угнетает реакцию гипофизарно-надпочечникового комплекса и на стресс, вызванный введением гистамина. Однако мы полагаем, что эти данные нуждаются в дополнительном подтверждении. Дело в том, что разница в величине уровня кортикостероидов после введения одного гистамина ($46,25 \pm 2,02$ мкг%) и после введения гистамина вместе с мелатонином ($40,38 \pm 2,67$ мкг% при введении мелатонина в дозе 165 мкг и $37,67 \pm 4,96$ мкг% — в дозе 5 мкг) слишком мала, чтобы можно было говорить об угнетающем эффекте мелатонина.

В связи с тем, что в наших опытах внутрижелудочковое введение 200 мкг мелатонина вызывало двукратное повышение концентрации кортикостерона в периферической крови, возникал вопрос, действует ли мелатонин на область медиально-базального гипоталамуса, т. е. на гипофизотрофную зону, вырабатывающую CRF. Вопрос этот принципиально важен, так как в зависимости от характера ответа на него или можно предполагать участие мелатонина в качестве центрального регулятора гипоталамического CRF или же такая роль исключена. Возможность прямого действия мелатонина на гипофизотрофную зону гипоталамуса особенно привлекла к себе внимание после анатомических исследований, свидетельствовавших, что выделяющиеся из эпифиза вещества могут попадать в систему желудочков мозга (Sheridan и др., 1969) и таким образом оказывать непосредственное действие на гипоталамус. Для того чтобы получить ответ на этот вопрос, мелатонин был введен в латеральный желудочек мозга на фоне деафферентации медиально-базального гипоталамуса, прерывающей, как мы уже подробно на этом останавливались, все нервные пути, идущие к этой области гипоталамуса. Было установлено (Маслова и др., 1973; Наumenko и др., 1973), что в этих условиях мелатонин (так же как и 3%-ный этиловый спирт) перестает оказывать стимулирующий эффект на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (табл. 23).

Проведенные опыты позволили заключить, что, хотя мелатонин и оказывает центральное стимулирующее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый комплекс, в непосредственной регуляции выделения (или выработки) кортикотрофин-рилизинг-фактора он не участвует. Так как на фоне нервной изоляции медиально-базальной области гипоталамуса активирующий эффект мелатонина не проявлялся, очевидно, что в гипофизотрофной зоне гипоталамуса нет чувствительных к этому амину рецепторов. Можно думать, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, возникающая в ответ на введение мелатонина, связана не с непосред-

Таблица 23

Содержание кортикостерона в плазме периферической крови крыс через 1 ч после введения мелатонина в боковой желудочек головного мозга ($M \pm m$) (по Масловой и др., 1973)

Серия опытов	Уровень кортикостерона, мкг %		
	3%-ный этиловый спирт (0,05 мл)	мелатонин (200 мкг/0,05 мл)	P
Интактный мозг	$57,0 \pm 7,8$ (9)*	$111,1 \pm 17,9$ (12)	$<0,04$
Деафферентация	$22,9 \pm 3,6$ (8)	$15,4 \pm 2,4$ (11)	$>0,1$

* В скобках — число опытов.

ственным его влиянием на CRF, а обусловлена какими-то вторичными реакциями с последующим вовлечением не мелатонинчувствительных, а иных, может быть серотониновых рецепторов.

Это предположение не лишено оснований, так как на интактных животных было показано, что мелатонин обладает способностью повышать содержание серотонина в гипоталамусе и среднем мозге (Anton-Tay и др., 1968; Anton-Tay, 1971). Механизм этого эффекта не ясен. Однако то, что после нервной изоляции гипоталамуса стимулирующий гипофизарно-надпочечниковую систему эффект мелатонина перестает проявляться, дает основание думать, что влияние мелатонина на уровень серотонина в гипоталамусе осуществляется нервным путем. Ведь непосредственный предшественник серотонина 5-окситриптофан, повышающий уровень серотонина в изолированном медиально-базальном гипоталамусе, продолжает активировать гипофизарно-надпочечниковую систему и в условиях нервной изоляции гипоталамуса (Ророва и др., 1972). Так как мелатонин повышает содержание серотонина и в среднем мозге (Anton-Tay, 1971) и так как именно ядра среднего мозга представляют собой основное скопление клеточных тел серотониновых нейронов, аксоны которых вступают в гипоталамус, можно полагать, что мелатонин действует не непосредственно на серотониновые рецепторы гипоталамуса, а стимулируя клеточные тела в среднем мозге. Тогда становится понятным, почему после нервной изоляции гипоталамуса активирующий эффект мелатонина на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему не проявляется.

Из полученных результатов вытекают еще два весьма важных следствия:

1. Мелатонин и серотонин действуют на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему различными путями. В отличие от мелатонина серотонин и в условиях нервной изоляции гипофизотрофной зоны гипоталамуса продолжает оказывать на нее активирующее действие. Это свидетельствует о наличии в гипофизотрофной зоне рецепторов, связанных с регуляцией кортикотрофин-рилизинг-фактора и чувствительных к серотонину. Мелатонин же прямым влиянием на кортикотрофин-рилизинг-фактор, по-видимому, не обладает.

2. Несмотря на то, что серотонин является предшественником в биологическом синтезе мелатонина и на их структурную близость, в головном мозге они действуют на разные рецепторы. Это является дополнительным доказательством специфичности серотониновых рецепторов.

То, что мелатонин не оказывает непосредственного действия на выделение кортикотрофин-рилизинг-фактора, естественно, не означает, что он вообще не причастен к гипофизарно-надпочечниковой системе. Способность мелатонина влиять на нее была показана, как мы уже отмечали, рядом исследователей. Вопрос заключается в том, насколько специфично это влияние, каковы его механизмы, при каких условиях и как оно проявляется.

Так как эпифиз давно привлекает внимание в качестве возможного синхронизатора эндогенных ритмов естественно было предположить, что суточные колебания кортикостероидов связаны со значительными суточными колебаниями в интенсивности синтеза мелатонина в эпифизе. Оказалось, однако, что, если такая зависимость и имеется, то она достаточно сложна. Так, эпифизэктомия сама по себе не влияла на суточные изменения уровня кортикостерона у крыс, но эти циркадные колебания сглаживались у ослепленных животных. В то же время одновременное ослепление и эпифизэктомия вели к тому, что у крыс сохранялись суточные колебания в уровне кортикостерона (Jacobs, Kendall, 1972). Полученные факты дают основание авторам предположить, что эпифиз ответствен за нарушение ритмических колебаний кортикостероидов в плазме у слепых животных и, следовательно, играет роль в осуществляемых под влиянием света циклических колебаний функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Другие исследователи (Dickson, Hasty, 1972) также пришли к заключению, что эпифиз может играть роль передатчика эффектов окружающего света на синтез или выделение АКТГ. Им было показано, что у слепых крыс и крыс, которым вводился экстракт эпифиза, компенсаторная реакция гипофизарно-надпочечниковой системы на удаление одного из надпочечников снижается. Это проявляется в меньшей гипертрофии оставшегося надпочечника, уменьшении толщины пучковой зоны и более низком уровне кортикостерона в крови. Так как этот угнетающий эффект снимается эпифизэктомией или введением АКТГ, то авторы полагают, что угнетающее действие эпифиза должно проявляться не непосредственно на надпочечниках, а на уровне гипофиза или гипоталамуса. О том, что эпифиз может действовать как модулятор, угнетая или стимулируя реакцию коры надпочечников в зависимости от того, при каком световом режиме — удлинненном или укороченном, содержатся животные, показывают и опыты Хоффмана и Рейтера (Hoffman, Reiter, 1966). Возможно, эта способность эпифиза действовать различным по направленности образом в зависимости от соотношения цикла «свет — темнота» и объясняет, хотя бы частично, разноречивость данных, характерную для работ по мелатонину.

Глава V

РОЛЬ СЕРОТОНИНА И МЕЛАТОНИНА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О роли серотонина и мелатонина в регуляции функций щитовидной железы уже писалось, правда коротко (Garattini, Valzelli, 1965; Mess, 1968; Williams, 1968; Reiter, Fraschini, 1969). Между тем эти вопросы требуют более детального обсуждения, тем более, что работы последних лет значительно расширили представления об участии индолов в регуляции гипофизарно-тиреоидного комплекса. Однако уместно отметить, что изучение роли серотонина в регуляции функций щитовидной железы чрезвычайно сложно, так как при этом следует учитывать возможное участие в этом процессе не только серотонина периферических тканей и серотонина головного мозга, но и, быть может, прежде всего, серотонина самой щитовидной железы.

ДАННЫЕ О СВЯЗИ ОБМЕНА СЕРОТОНИНА И АКТИВНОСТИ ЖЕЛЕЗЫ

Косвенным свидетельством связи щитовидной железы с обменом в организме, в том числе и в самой железе, серотонина могут быть результаты опытов с введением зобогенных веществ. На фоне метимазола или тиоционата натрия происходило некоторое снижение содержания серотонина на грамм ткани щитовидной железы (Paasonen, Peltola, 1960). Эти данные соответствуют результаты опытов с повторными введениями тироксина, что сопровождалось повышением в тканях содержания серотонина (Spencer, West, 1962). При определении экскреции 5-оксииндолуксусной кислоты у больных гипертиреозом был установлен высокий уровень ее выделения (11,7 мг/сут). После лечения выделение с мочой продукта обмена серотонина снижалось почти вдвое (Skanse, Hanson, 1962). Однако проведенное ранее изучение экскреции 5-оксииндолуксусной кислоты при противоположном состоянии — гипотиреозе, не выявило существенных изменений по сравнению со здоровыми людьми (Haverback и др., 1956). Возможно, это связано с выраженностью гипотиреоза, так как при таких заболеваниях, как диффузный токсический зоб или микседема, наблюдаются заметные нарушения обмена серотонина, причем его содержание в крови находится в обратной зависимости от степени функциональной активности железы (Головач, 1968). Такая же закономерность обнаружена при изучении концентрации серотонина в некоторых тканях собак и кроликов (Csaba и др., 1972). Однако другие авторы делают противоположное заключение: при гиперфункции щитовидной железы у людей уровень серотонина в сыворотке крови не понижен, а повышен (Tamarit и др., 1972).

Косвенно
может также
применялся
важные резул
может быть
функциональн
казано, что
кислорода (К
лезой радиоак
мса и Кокер
его влияние
вание этого а
дается (Magn
органах и тка

В опытах
обнаружено,
Ingbar, 1961)
применяются и пр
резервина к
ние радиоакти
Наконец, Яма
дали действи
тением крыса
Таким об
ных, изучени
нального состо
зервина дают
постью щитов
можной роли
были получен

ВЛИЯНИЕ
НА ФУНКЦИ

Показано
zine, 1959; Sza
ной железе (S
Однако д
другие исслед
тивоположный
и др., 1961) ч
тонина у кры
пой железой
131, связанной
но с тем, что с
ят разрушени
лечения мышеч
венное введен

Э. В. Шауменко

Косвенно о связи функций щитовидной железы и серотонина может также свидетельствовать ряд опытов, в которых для анализа применялся резерпин. Правда, нужно сказать, что не всегда получаемые результаты были однозначны. В определенной степени это может быть связано с применением неодинаковых критериев оценки функциональной активности щитовидной железы. Например, показано, что у крыс на фоне резерпина понижалось потребление кислорода (Kuschke, Gruner, 1954) и поглощение щитовидной железой радиоактивного йода (Williams, Coker, 1963). По мнению Вильямса и Кокера (Williams, Coker, 1963), действие резерпина связано с его влиянием на уровень в тиреоидной ткани серотонина. Содержание этого амина в железе у крыс под действием резерпина уменьшается (Magnus и др., 1964) так же, как оно уменьшается и в других органах и тканях.

В опытах, проведенных на срезах щитовидной железы также обнаружено, что резерпин угнетает разрушение тироксина (Galton, Ingbar, 1961) и включение йода-131 (Mayer и др., 1956). Однако имеются и противоположные данные: в условиях *in vitro* добавление резерпина к инкубационной среде слегка стимулировало поглощение радиоактивного йода срезами железы (Williams, Coker, 1963). Наконец, Ямазакэ с соавторами (Yamazaki и др., 1961) не обнаружили действия резерпина на секрецию тироксина, вызванную введением крысам тиреотрофного гормона гипофиза.

Таким образом, несмотря на некоторую противоречивость данных, изучение обмена серотонина на фоне измененного функционального состояния тиреоидной ткани и исследования с помощью резерпина дают основания предполагать связь серотонина с активностью щитовидной железы. Более прямые доказательства его возможной роли в процессах регуляции функции щитовидной железы были получены при введении животным самого амина.

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАТИРЕОИДНОГО СЕРОТОНИНА НА ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Показано, что серотонин понижает поглощение йода-131 (Zizine, 1959; Szanto и др., 1966), а также синтез гормонов в щитовидной железе (Szanto, Reviczky, 1966, 1968; Szanto и др., 1966).

Однако данные о влиянии серотонина не однозначны, так как другие исследователи после введения этого амина обнаружили противоположный эффект. В опытах Витторно с соавторами (Vittorio и др., 1961) через 4 и 24 ч после внутрибрюшинного введения серотонина у крыс повышалось, а не понижалось поглощение щитовидной железой радиоактивного йода и содержание в сыворотке йода-131, связанного с белками. В известной мере это может быть связано с тем, что серотонин и его предшественник 5-окситриптофан тормозят разрушение тироксина. Это было установлено на гомогенатах печени мышей (Galton, Ingbar, 1961). Показано также, что внутрибрюшное введение 0,1 мг серотонина мышам, функция щитовидной

железы у которых была предварительно блокирована тироксином, вызывало повышение в крови тиреотрофного гормона (Wegner и др., 1964).

Наконец, имеются исследования, в которых не обнаружено какого-либо влияния серотонина на йод-поглотительную функцию щитовидной железы. Например, введение этого амина в дозах 0,087—2,18 мг не изменяло через 4 ч поглощение радиоактивного йода щитовидной железой крыс (Schneline, Scott, 1958). Некоторые авторы не смогли обнаружить влияние серотонина на щитовидную железу и в опытах *in vitro* (Pastan и др., 1963; Pastan, Wollman, 1967).

Естественно, что анализировать причины указанных выше несоответствий в результатах, полученных разными исследователями, трудно. Причины могут заключаться в неодинаковых условиях эксперимента, неодинаковых критериях оценки функций железы, разных объектах, неодинаковых дозах и способах введения серотонина. Наконец, было обнаружено, что для реакции щитовидной железы исключительно важным условием является ее состояние перед экспериментом: проводятся ли опыты на фоне нормального состояния гипофизарно-тиреоидной системы, либо на фоне блокирования секреции основного естественного регулятора функции щитовидной железы — тиреотрофного гормона гипофиза. Последнее достигается обычно или гипофизэктомией, или одно-двукратным предварительным введением натриевой соли *L*-тироксина. В таких условиях («базальные условия»), когда секреция эндогенного тиреотропина блокирована, исключается действие на щитовидную железу различных экстероцептивных влияний, которые в нормальных условиях осуществляются через систему гипоталамус — тиреотрофный гормон гипофиза. В то же время чувствительность щитовидной железы к непосредственным стимулам, способным вызвать секрецию ее гормонов, повышается в 100—1000 раз (Rerup, Melander, 1965; Melander, 1971). Внутривенное введение в таких «базальных условиях» 0,1—0,5 мкМ серотонина (0,5 мкМ равно 0,2 мг серотонина креатинин-сульфата) вызывало у мышей четкое повышение в крови уровня йода-131 и йода-131, связанного с белками (Melander, 1969). Это повышение было даже большим, чем после введения малой дозы (0,05 мЕД) тиреотрофного гормона гипофиза. Сходный эффект наблюдался после введения 1—10 мкМ (0,22—2,2 мг) предшественника серотонина 5-окситриптофана (рис. 27).

Активирующий эффект серотонина увеличивался, если внутрибрюшинно предварительно вводили ингибитор моноаминоксидазы ингибитор декарбоксилазы ароматических аминокислот Ro 4-4602 полностью блокировало активирующий эффект 5-окситриптофана на уровень в крови йода-131 и радиоактивного йода, связанного с белками (Melander, 1969). Если принять во внимание, что угнетение декарбоксилазы ароматических аминокислот препятствует превращению 5-окситриптофана в серотонин, то эти данные свидетельствуют о том, что стимулирующий эффект на изучаемые показатели функциональной активности щитовидной железы оказывает сам

амин, а не его предшественник или его метаболиты. Опыты с нпаламидом соответствуют этому заключению.

Если же тиреотрофин в малой дозе, серотонин или 5-окситриптофан вводили интактным животным, т. е. мышам, у которых предварительно функция гипофиза не блокировалась, то увеличения в крови йода-131 и йода-131, связанного с белками, не отмечалось. У таких животных активацию функции щитовидной железы удалось получить только с помощью большой дозы тиреотрофного гормона (4 мЕД). Проведенные опыты привели Меландера (Melandar, 1969) к выводу, что у мышей на фоне блокирования тиреотрофной функции гипофиза серотонин подобно тиреотрофину стимулирует выделение гормонов щитовидной железы и это действие осуществляется непосредственно в пределах самой железы.

Несомненный интерес представляют поиски в щитовидной железе точки приложения действия серотонина. По-видимому, его действие может осуществляться не одним, а несколькими путями, из которых, в первую очередь, можно, очевидно, предположить влияние на сосудистый тонус щитовидной железы и на процессы секреции гормонов в фолликулярной клетке.

Уже давно было известно, что серотонин оказывает влияние на тонус сосудов щитовидной железы, увеличивая ее сосудистое ложе (Söderberg, 1958). Однако это его действие не является главным или, во всяком случае, единственным. Об этом свидетельствуют одинаковые изменения в крови йода-131 и йода-131, связанного с белками, в ответ на введение серотонина, адреналина и норадреналина (Melandar, 1969). Между тем известно, что если серотонин расширяет сосуды щитовидной железы, то адреналин их суживает, а норадреналин способен действовать и как дилататор, и как констриктор (Söderberg, 1958).

Следовательно, действие серотонина на сосудистый тонус и связь этого влияния с функциональной активностью щитовидной железы не могут считаться полностью выясненными. Этот вопрос, с нашей точки зрения, осложняется и тем, что стимулирующие секрецию гормонов щитовидной железы эффекты серотонина, адреналина и норадреналина, оказывающих неодинаковое влияние на сосудистый тонус железы, блокируются одними и теми же α -адреноблокаторами (Melandar, 1970).

Сам факт, что действие серотонина блокируется α -адреноблокаторами не должен вызывать удивление, так как хотя серотониновые

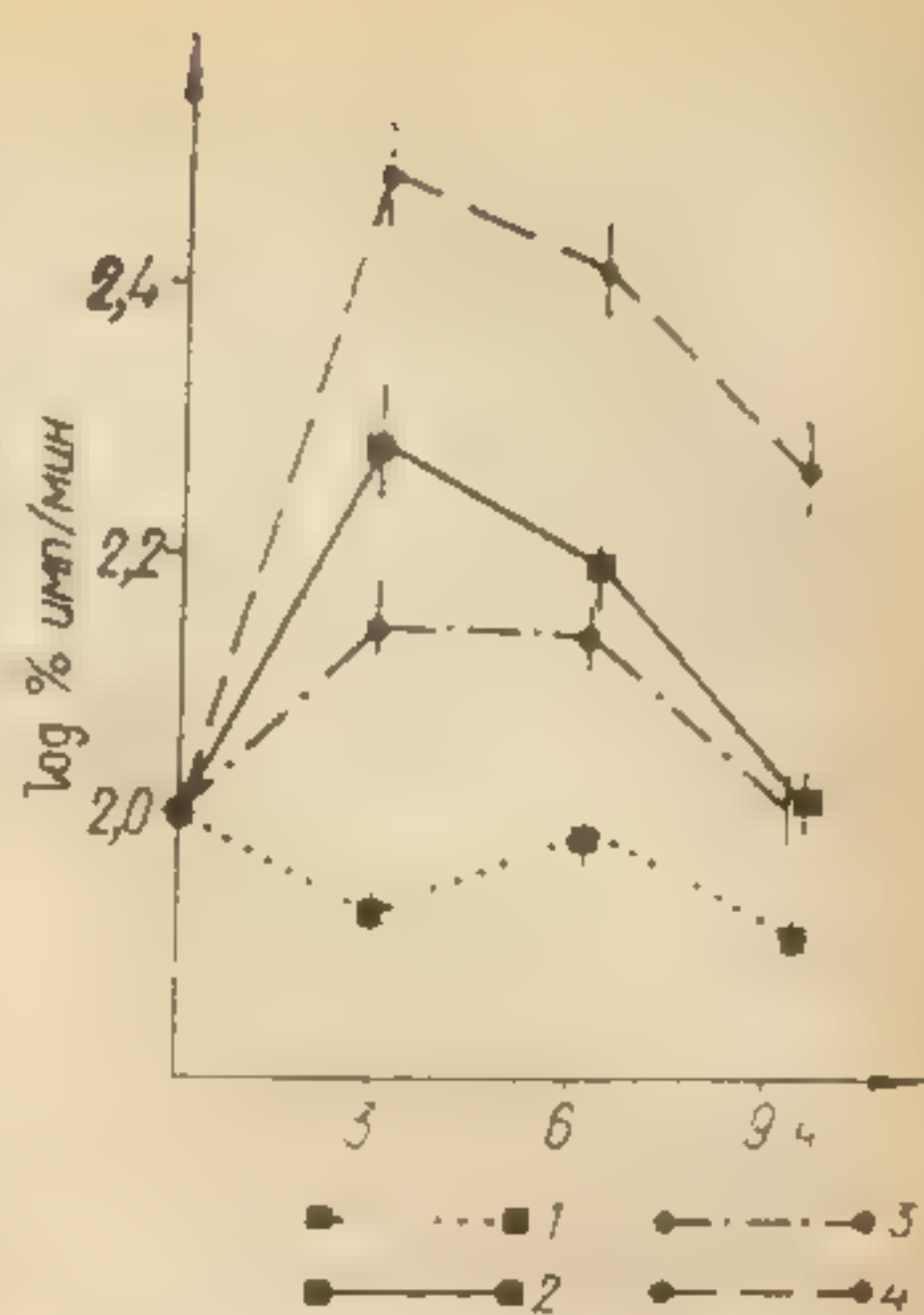


Рис. 27. Влияние L-5-окситриптофана (L-5-HTP, 10 мкМ), L-ДОФА (10 мкМ) и тиреотрофного гормона (TSH, 0,08 мЕД) на уровень ^{131}I ($M \pm m$) в крови мышей с предварительно блокированной тиреотрофной функцией гипофиза. Реакция на введение L-5-HTP и L-ДОФА достоверна ($P < 0,001$) (по Melander, 1969).

1—NaCl; 2—TSH; 3—L-ДОФА; 4—L-5-HTP

рецепторы отличаются от катехоламиновых, часть из них, видимо, близка по строению (Garattini, Valzelli, 1965). Больше внимание привлекает в данном случае, что одни и те же α -адреноблокаторы одинаково влияют на амины, по-разному действующие на сосудистый тонус щитовидной железы. Это наводит на мысль, что биогенные амины (или во всяком случае некоторые из них) оказывают влияние на секрецию гормонов щитовидной железы не путем изменения ее сосудистого тонуса. Точкой приложения может быть сама фолликулярная клетка, о чем свидетельствуют данные Эриксона с соавторами (Ericson и др., 1970).

У животных с блокированной функцией гипофиза электрономикроскопические исследования установили признаки эндоцитоза тиреоглобулина на фоне введения тиреотрофного гормона или серотонина. Морфологически обнаруживаемые признаки активации функции фолликулярных клеток щитовидной железы появлялись в первые 10 мин после воздействия, достигали максимума развития в течение 30 мин и исчезали к первому часу после введения серотонина. Морфологическим признакам стимуляции секреции гормонов щитовидной железы соответствовали опыты, в которых через 2 ч после введения серотонина обнаруживали в крови повышение уровня йода-131 (Ericson и др., 1970; Melander, Sundler, 1972a).

В механизмы выделения тиреоидных гормонов под влиянием серотонина может вовлекаться аденилциклаза щитовидной железы. Об этом косвенно свидетельствуют опыты, в которых теofilлин, введенный за 10 мин до серотонина, усиливал его эффект (Melander, 1970). Прямое доказательство получено в опытах на изолированных клетках железы, взятой от телят (Маауан с соавт., 1971). Авторы установили, что серотонин в концентрации 10 мкг/0,4 мл вызывал значительное усиление активности аденилциклазы изолированных клеток.

В механизмы активирующего влияния серотонина вовлекается, очевидно, рецепторный аппарат фолликулярных клеток. По-видимому, рецепторы клеток фолликулов щитовидной железы сходны с адренергическими альфа-рецепторами. Об этом свидетельствуют данные о том, что введение α -адреноблокаторов блокирует появление капель коллоида в фолликулярных клетках щитовидной железы и последующее увеличение в крови йода-131 на фоне введения серотонина. В то же время β -адреноблокаторы не препятствуют проявлению активирующего действия серотонина (Ericson и др., 1970; Маауан и др., 1971).

Непосредственное действие серотонина на фолликулярные клетки щитовидной железы показано в опытах на изолированных тиреоидных клетках, что полностью исключает возможное влияние этого амина на кровообращение в железе. Было установлено (Маауан и др., 1971; Melander и др., 1973), что серотонин значительно увеличивает как общее поглощение радиоактивного йода, так и его органификацию. В то же время предшественники серотонина, как и его метаболиты, влияющие на обмен йода не оказывали (рис. 28). Кроме серотонина, активирующий эффект на йодный метаболизм, так же как и на активность аденилциклазы, оказывал триптамин, хотя

его влияние было менее выраженным. Это дало основание для заключения, что стимулирующее действие серотонина зависит от аминогруппы, а не от присутствия 5-гидроксильной группы. Пропионазид (10 мкг/мл), вызывавший сам по себе небольшую, но достоверную стимуляцию накопления общего йода, значительно усиливал действие серотонина. Серотонин в неэффективной дозе (0,1 мкг/мл) в присутствии пропионазида начинал четко повышать поглощение радиоактивного йода клетками щитовидной железы.

Активация серотонином йодного метаболизма и процессов синтеза гормонов в опытах *in vitro* (Maayan и др., 1971) и соответствующие им сведения об активирующем действии серотонина на процессы секреции гормонов щитовидной железы в условиях блокированной тиреотрофной функции гипофиза (Melander, 1970, 1971; Melander, Sundler, 1972a; Melander и др., 1974), наводят на мысль, что серотонин способен оказывать непосредственное стимулирующее влияние в пределах щитовидной железы. Механизм его действия сложный и до конца не изученный, но известные в настоящее время факты заставляют думать, что в него включаются структуры фолликулярных клеток щитовидной железы, которые сходны или идентичны α -адренорецепторам.

У мышей, гипофизарная функция которых блокирована введением тироксина, одновременное или с интервалом в 5 мин введение серотонина и тиреотрофного гормона гипофиза сопровождается синергичным их влиянием на секрецию гормонов щитовидной железы. Когда же серотонин вводили таким животным за 2 ч до введения тиреотрофина, не наблюдалось ни образования капель коллоида в фолликулярных клетках, ни повышения в крови йода-131, т. е. активации функции щитовидной железы не происходило. В то же время у мышей с нормальной функцией гипофиза, адаптированных предварительно к стрессу, серотонин значительно понижал уровень йода-131 в крови. Это понижение наблюдалось после введения 1 мкМ серотонина уже в первые 2 ч и было наиболее выраженным через 6 ч (Melander, Sundler, 1972a).

Полученные результаты авторы объясняют следующим образом. Если чувствительность ткани щитовидной железы повышена предварительной блокадой тиреотрофной функции гипофиза тироксином, серотонин и экзогенный тиреотрофин стимулирует секрецию

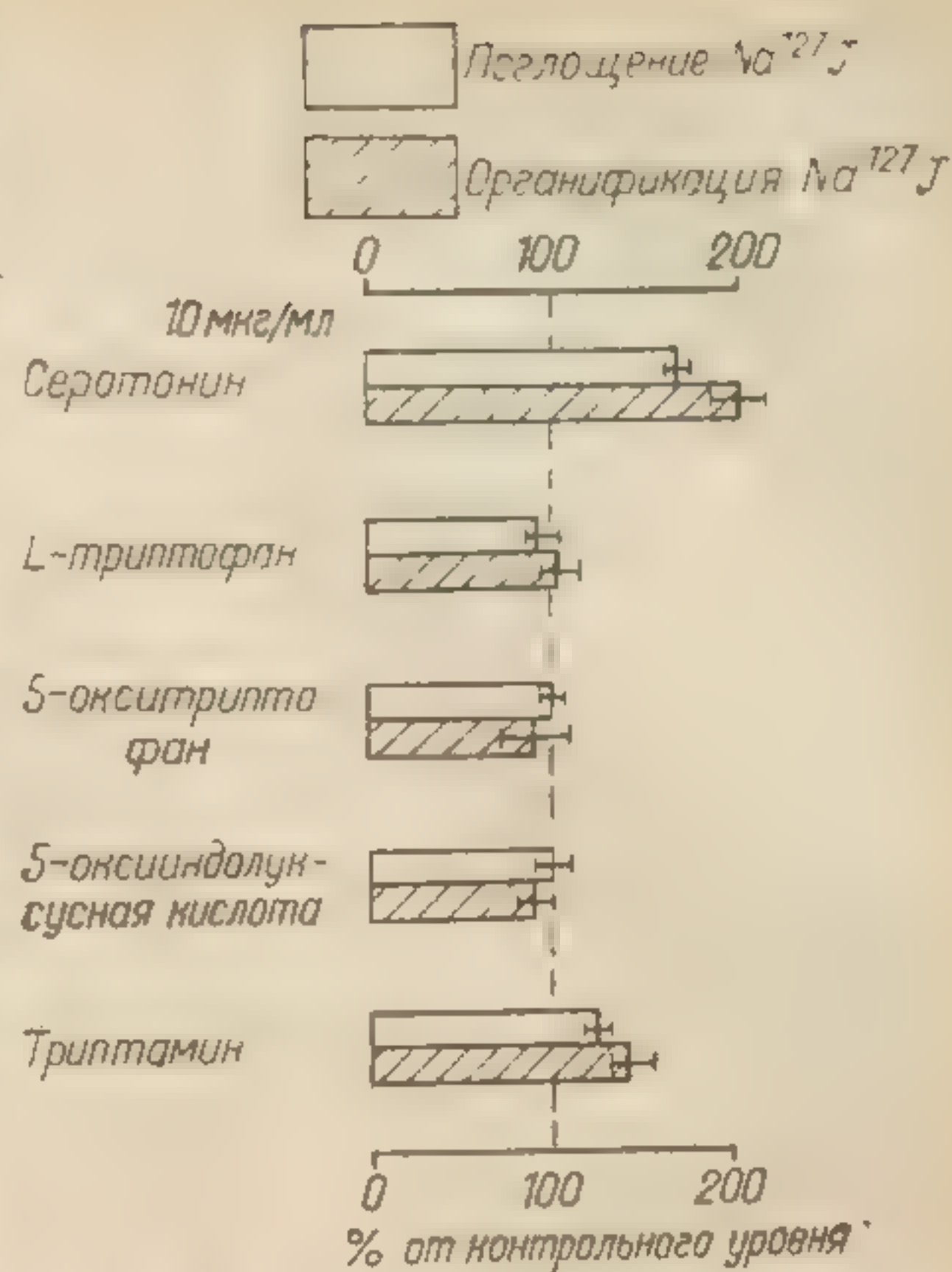


Рис. 28. Влияние серотонина, его предшественников и метаболитов на поглощение (светлые столбики) и органификацию (заштрихованные столбики) йода изолированными клетками щитовидной железы (по Maayan и др., 1971).

тиреоидных гормонов прямым действием на фолликулярные клетки. Вероятно, серотонин, как и катехоламины (Melander, 1971; Melander, Sundler, 1972a) и тиреотрофный гормон гипофиза, активируют какой-то общий для них механизм, если даже исходное действие аминов и гормона при взаимодействии с клеткой различное. Общность их влияния подтверждается тем, что, как уже говорилось, секреторная реакция щитовидной железы на амины (Melander, 1970) и тиреотрофин (Bastomsky, McKenzie, 1967) усиливается предварительным введением теофиллина, а активность аденилциклазы в изолированных клетках щитовидной железы стимулируется как серотонином, так и тиреотрофным гормоном гипофиза (Maayan и др., 1971). Наконец, реакция щитовидной железы на тиреотрофный гормон гипофиза и на серотонин угнетается одним и тем же α -адреноблокатором (Melander, 1969, 1970, 1971; Ericson и др., 1970).

Имеющиеся данные свидетельствуют также о том, что если щитовидная железа активируется однажды, независимо от типа использованного активатора, наступает понижение чувствительности к любому другому активатору ее функции (или к тому же самому). С этой точки зрения все четыре амина, способные стимулировать щитовидную железу (серотонин, адреналин, норадреналин и дофамин), могут рассматриваться так же и как потенциальные ингибиторы секреторной функции щитовидной железы, так как они могут препятствовать действию сильного естественного активатора — тиреотрофного гормона гипофиза (Melander, 1970).

Если амин обладает свойством ингибировать функцию щитовидной железы, это действие должно проявиться у животных с нарушенной секрецией тиреотрофного гормона гипофиза. В более ранней работе Меландера (Melander, 1969) серотонин у нормальных мышей не оказывал такого ингибирующего влияния. Однако это было связано, по мнению автора, с тем, что введение препаратов приводило к стрессу и вызывало, следовательно, понижение секреции тиреотрофного гормона и последующее торможение тиреоидной активности (Melander, 1970). Поскольку такие реакции могут маскировать ингибицию, вызванную, в частности, серотонином, животных предварительно адаптировали к стрессу, который развивался после введения вещества или взятия крови. У таких адаптированных мышей с нормальной функцией гипофиза серотонин вызывал четкое понижение йода-131 в крови — свидетельство угнетения выделения гормонов щитовидной железой (Melander, Sundler, 1972a). Эти данные соответствуют исследованиям, в которых установлено, что у самцов белых крыс с нормальной функцией гипофизарно-тиреоидной системы, находящихся на обычной диете и приручаемых примерно в течение недели к рукам, подкожное введение 2 мг/кг серотонина через 2 ч вызывало отчетливое и достоверное понижение йод-накопительной функции щитовидной железы (Науменко, 1970).

Таким образом, серотонин может оказывать различное влияние на активность щитовидной железы и, видимо, существует несколько путей, которыми осуществляются его эффекты: он может действо-

вать на фолликулярную клетку, на сосуды железы, на секрецию тиреотрофного гормона гипофиза и, наконец, на гипоталамические или вышерасположенные центры головного мозга. Конечный эффект влияния серотонина в значительной степени зависит от исходной активности и чувствительности щитовидной железы, что, в свою очередь, зависит от уровня секреции тиреотрофного гормона гипофиза. По мнению Меландера и Сандлера (Melander, Sundler, 1972a), эти выводы могут помочь объяснению различий и несоответствий результатов, полученных многими исследователями, изучавшими роль биогенных аминов в регуляции функций щитовидной железы.

Несмотря на неполноту наших знаний о роли серотонина, сам факт его прямого влияния на щитовидную железу не может подвергаться сомнениям. Поэтому естественно возникает вопрос, о каком серотонине идет речь и, прежде всего, содержится ли серотонин непосредственно в железе, а если содержится, то может ли этот эндогенный серотонин принимать участие в регуляции функций щитовидной железы.

РОЛЬ СЕРОТОНИНА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Присутствие серотонина в щитовидных железах различных видов животных было обнаружено давно (Paasonen, 1958). Кроме серотонина в щитовидной железе найден и разрушающий его фермент — моноаминоксидаза (Horsu, Karinkanta, 1962).

В настоящее время считается доказанным, что в щитовидной железе серотонин находится в двух типах клеток — в тучных клетках и парафолликулярных клетках, вырабатывающих недавно открытый гормон — кальцитонин. Как будет показано далее, его количество в этих двух типах клеточных систем неодинаково у разных видов животных, как и неодинаковы, с одной стороны, само количество тучных клеток, с другой — способность парафолликулярных клеток синтезировать этот амин в нормальных условиях.

Серотонин тучных клеток

Присутствие в тучных клетках щитовидной железы активных аминов таких, как серотонин, было установлено 20 лет назад (Benditt и др., 1955). Впоследствии это было подтверждено многими исследователями, которые пришли к предположению, что биогенные амины способны принимать участие в регуляции синтеза и секреции тиреоидных гормонов. При этом особую роль склонны приписывать серотонину (Falck и др., 1964; Selye, 1965; Clayton, Szego, 1967; Clayton, Masuoka, 1968; Falck, Owman, 1968).

В экспериментах по выяснению роли биогенных аминов в регуляции функций щитовидной железы наиболее часто используют крыс и мышей. Однако даже у этих относительно близких видов имеются существенные различия в количестве тучных клеток, со-

держании в них серотонина, так же как и в уровне в крови тиреотрофного гормона. Так, у крыс в норме щитовидная железа содержит большое число тучных клеток, в которых при помощи гистофлюоресцентной техники можно легко обнаружить значительное количество серотонина. У мышей же щитовидная железа почти не содержит тучных клеток. В то же время уровень тиреотрофина в крови крыс значительно выше, чем у мышей (Rerup, Melander, 1965; Clayton, Szego, 1967; Clayton, Masuoka, 1968; Melander, Ericson и др., 1971; Ericson и др., 1972), и между его концентрацией и содержанием серотонина в тучных клетках существует обратная корреляция.

У крыс с блокированной тироксинной функцией гипофиза введение тиреотрофного гормона сопровождалось понижением общего содержания серотонина в щитовидной железе. Эта реакция наступает очень быстро: уже через 15 мин после внутривенного введения тиреотрофина отмечалось достоверное падение серотонина, которое продолжалось в течение 4 ч. Описываемое влияние было специфичным для щитовидной железы, так как тиреотрофин не изменял содержания серотонина в тканях диафрагмы. Более того, этот эффект был специфичен для тиреотрофного гормона гипофиза, поскольку гормоны роста или АКТГ, введенные в дозах, эквивалентных максимально возможной концентрации этих гормонов в препаратах тиреотрофного гормона гипофиза, не оказывали аналогичного действия (Clayton, Szego, 1967).

Определенная зависимость между содержанием серотонина в тучных клетках щитовидной железы крыс и уровнем в крови тиреотрофного гормона выявляется и при использовании метода флюоресцентной микроскопии. Уже через 5 мин после внутривенного введения 0,5—2 ЕД тиреотрофина на 100 г веса тела крыс, с предварительно блокированной тироксинной функцией гипофиза, происходит понижение степени флюоресценции, специфической для серотонина. Через 15 мин в периваскулярных пространствах щитовидной железы популяция флюоресцирующих желтым цветом клеток отчетливо уменьшается по сравнению с контрольными животными. В то же время количество серотонина в тучных клетках кожи живота крыс не изменялось (Clayton, Masuoka, 1968).

Проведенные позднее в сходных условиях эксперименты других исследователей (Ericson и др., 1972; Melander, Sundler, 1972b) подтвердили уменьшение количества серотонина и гистамина в тучных клетках щитовидной железы. Однако через 2 ч после введения тиреотрофного гормона содержание гистамина возвращалось к исходному, тогда как серотонин продолжал уменьшаться (рис. 29). При этом световая и люминесцентная микроскопия показала, что тучные клетки окружающих тканей (соединительная ткань, трахея и пищевод) не изменились. Длительное повышение в крови уровня тиреотрофина, достигавшееся четырехнедельным скормливанием крысам пропилтиоурацила, вызывало в щитовидной железе увеличение количества тучных клеток, содержание серотонина в которых было пониженным (Ericson и др., 1972). Электронно-микроскопические исследования не выявили каких-либо изменений в морфо-

логии этих
нах фолликул
имели место

Данные
соответству
ментов, про
личие от кр
отмечали, щ
щитовидная
жит тучны
много в пр
трахей и пи
вует низко
ного гормо
У мышей о
ляется, та
0,1 ЕД/мл
ler, 1971).

После
ние нескол
урацила у
плазме кро
а в щитов
ных клеток
в большом
даются мор
(увеличение
и понижен
на в течен
сопровожд
неопределя
ки активат
ство тучны
не обнаруж
тканей. Вв
или введен
изменениям
lander, Ov

Следов
железе туч
тиоурацило
тиреотрофи
честве туч
щих щитов
на крысах,
тучными к
специфичн
Тиреот
появление

логии этих клеток, тогда как в клетках фолликулов щитовидной железы имели место признаки их активации.

Данным, полученным на крысах, соответствуют результаты экспериментов, проведенных на мышах. В отличие от крыс у мышей, как мы уже отмечали, в нормальных условиях щитовидная железа почти не содержит тучных клеток, хотя их очень много в прилежащей к железе ткани трахеи и пищевода. Этому соответствует низкое содержание тиреотрофного гормона гипофиза в плазме. У мышей он практически не определяется, так как составляет менее 0,1 ЕД/мл (Melander, Owman, Sundler, 1971).

После введения мышам в течение нескольких недель пропилтиоурацила уровень тиреотрофина в плазме крови резко увеличивается, а в щитовидных железах появляется значительное число тучных клеток, располагающихся между фолликулами и содержащих в большом количестве серотонин. В щитовидной железе наблюдаются морфологические признаки активации секреции гормонов (увеличение высоты эпителия фолликулов, увеличение их числа и понижение в просветах фолликулов содержания коллоида). Замена в течение двух последующих недель пропилтиоурацила водой сопровождалась вновь падением в плазме крови тиреотрофина до неопределяемого уровня, а в щитовидной железе исчезали признаки активации фолликулярного эпителия и уменьшалось количество тучных клеток. В течение всего времени эксперимента авторы не обнаружили изменений со стороны тучных клеток окружающих тканей. Введение мышам пропилтиоурацила вместе с тироксином или введение одного тироксина не сопровождалось какими-либо изменениями со стороны тучных клеток щитовидной железы (Melander, Owman, Sundler, 1971).

Следовательно, у мышей появление и увеличение в щитовидной железе тучных клеток, содержащих серотонин, связано не с пропилтиоурацилом, как с таковым, а с вызываемой им гиперсекрецией тиреотрофного гормона гипофиза. Отсутствие же изменений в количестве тучных клеток и содержании в них серотонина в окружающей щитовидную железу ткань свидетельствует, как и в опытах на крысах, о том, что эффект тиреотрофина ограничивается только тучными клетками щитовидной железы и в этом смысле является специфичным.

Тиреотрофин в щитовидной железе мышей вызывает не только появление или увеличение количества тучных клеток, но, как и у

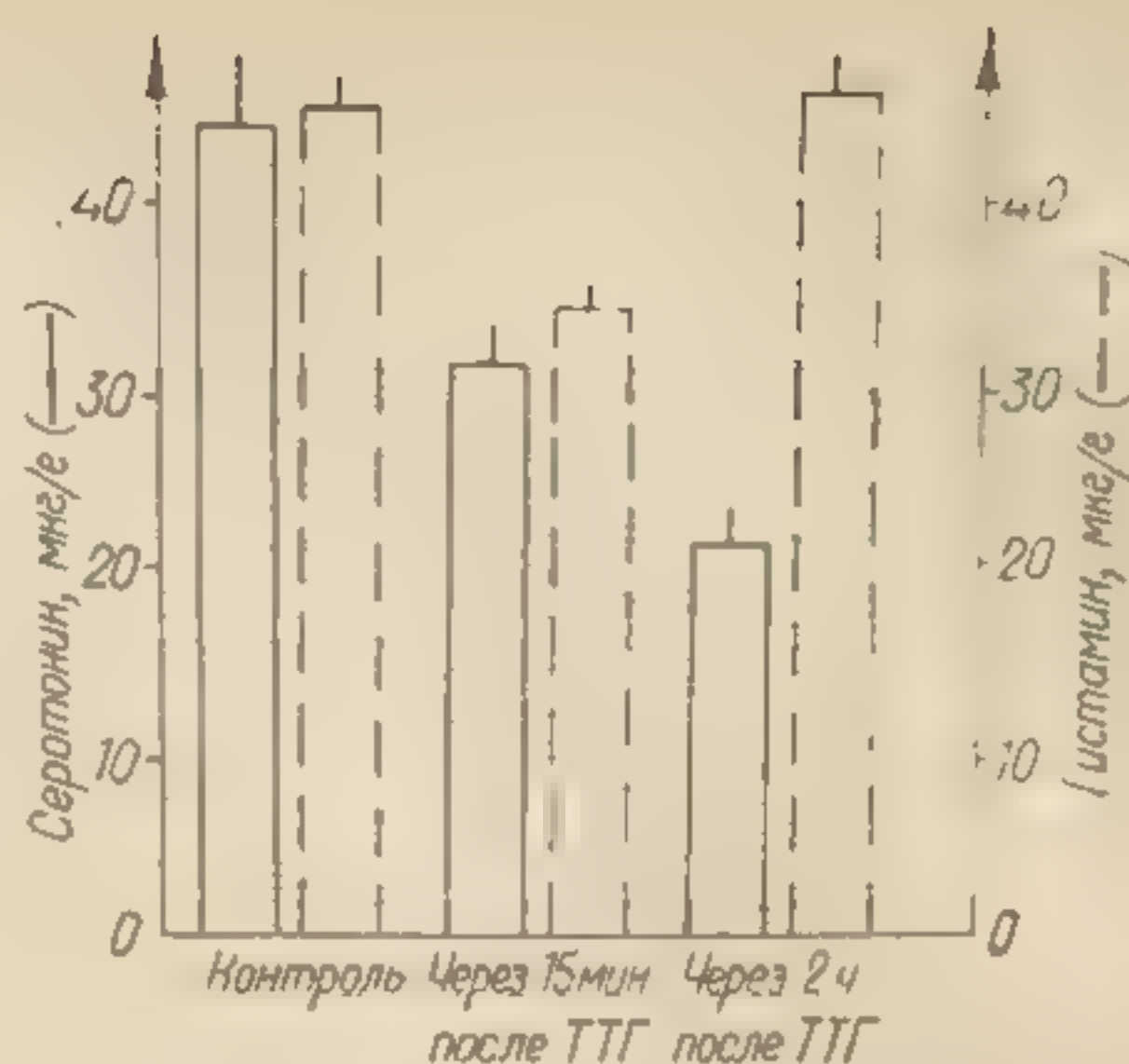


Рис. 29. Влияние однократного внутривенного введения тиреотрофного гормона гипофиза (ТТГ, 500 мЕД/100 г) на концентрацию серотонина и гистамина в щитовидной железе. Для серотонина различия с контролем достоверны через 15 мин ($P < 0,05$) и 2 ч ($P < 0,01$) (по Ericson и др., 1972).

крыс, выделение из них серотонина. Если на фоне тироксина мышам, предварительно получавшим длительное время пропилтиоурацил, ввести 100 мЕД тиреотрофного гормона гипофиза, то уже через 5 мин в тучных клетках отчетливо понижается специфическая для серотонина флюоресценция (Melander, Owman, Sundler, 1971).

Полученные данные позволили прийти к заключению, что в щитовидной железе у мышей и крыс тиреотрофный гормон гипофиза стимулирует не только клетки фолликулов, но и вызывает увеличение количества тучных клеток и выделение из них аминов — серотонина и гистамина и, возможно, гепарина. Эти данные наводят на мысль, что активация тучных клеток щитовидной железы составляет часть механизма реагирования ее на гипоталамо-гипофизарные влияния. Ряд авторов полагает, что серотонин тучных клеток может участвовать в регуляции секреции гормонов щитовидной железы (Clayton, Szego, 1967; Clayton, Masuoka, 1968; Melander, Ericson и др., 1971; Ericson и др., 1972).

Для того чтобы получить доказательства участия тучных клеток, проводили опыты, в которых изучалась секреторная реакция щитовидной железы на введение препарата 48/80 — вещества, способствующего выделению из тучных клеток их содержимого. Было показано (Melander, Sundler, 1972б), что у крыс с предварительно блокированной тиреотрофной функцией гипофиза однократное внутривенное введение 150—300 мкг этого препарата сопровождается через 30 мин образованием в фолликулярных клетках щитовидной железы капель коллоида и последующим повышением в крови йода-131. Изучение тучных клеток при помощи световой и люминисцентной микроскопии показало, что в них происходит уменьшение содержания серотонина, гистамина и метакроматического материала. В этих опытах уровень йода-131 в крови увеличивался не только под влиянием препарата 48/80, но и после введения тиреотрофного гормона и серотонина. Гистамин же не вызывал увеличения йода-131 в крови по сравнению с контролем (рис. 30). Сходные данные получены и на мышах (Melander, 1970; Melander, Sundler, 1972б).

Как уже известно, серотонин может стимулировать клетки фолликулов щитовидной железы прямым путем, активируя синтез и выделение гормонов щитовидной железы (Melander, 1970; Ericson и др., 1970; Maayan и др., 1971), тогда как гистамин не обладает таким влиянием (Melander, Sundler, 1972б). Следовательно, полагают, что веществом, выделяющимся из тучных клеток и активирующим фолликулярные клетки, может быть серотонин, а не гистамин (Melander, Sundler, 1972б). Эта точка зрения подкрепляется недавними полученными данными о том, что тучные клетки щитовидной железы крыс способны инкорпорировать радиоактивный серотонин. Причем скорость обмена этого амина в тучных клетках, очевидно, велика, так как радиоактивность не определялась уже через 4 ч после введения (Csaba, Barath, 1973).

Очевидно, значение тучных клеток для секреции гормонов щитовидной железы не ограничивается действием их содержимого (видимо, серотонина) непосредственно на клетку фолликула. Не исклю-

чается, ч
реотрофн
пофиза в
ных кле
гистамин
чиной по
тока в ш
зе (Clayt
Clayton,
Наприме
у крыс
функция
предварит
вана тир
пределах
дения тир
мона гипс
ней мере,
дующих 4
железе пр
чение ее с
(Clayton,
Таким
ление ил
клеток в
и, вероятн
по-видимо
видной же
ку и на с
В за
гормонов
но, жизне
в том, что
у крыс и
копитающ
предполож
ток. И ес
циальные
сов недав
Оказалось
после обр
ным для
серотонина
фически че
фана. На
авторы уст
и мышей
В прот
клетки лет

чается, что вызванное тиреотрофным гормоном гипофиза выделение из тучных клеток серотонина и гистамина может быть причиной повышения кровотока в щитовидной железе (Clayton, Szego, 1967; Clayton, Masuoka, 1968). Например, показано, что у крыс, тиреотрофная функция которых была предварительно блокирована тироксином, уже в пределах 5 мин после введения тиреотрофного гормона гипофиза, и, по крайней мере, в течение последующих 4 ч в щитовидной железе происходит увеличение ее сосудистого ложа (Clayton, Szego, 1967).

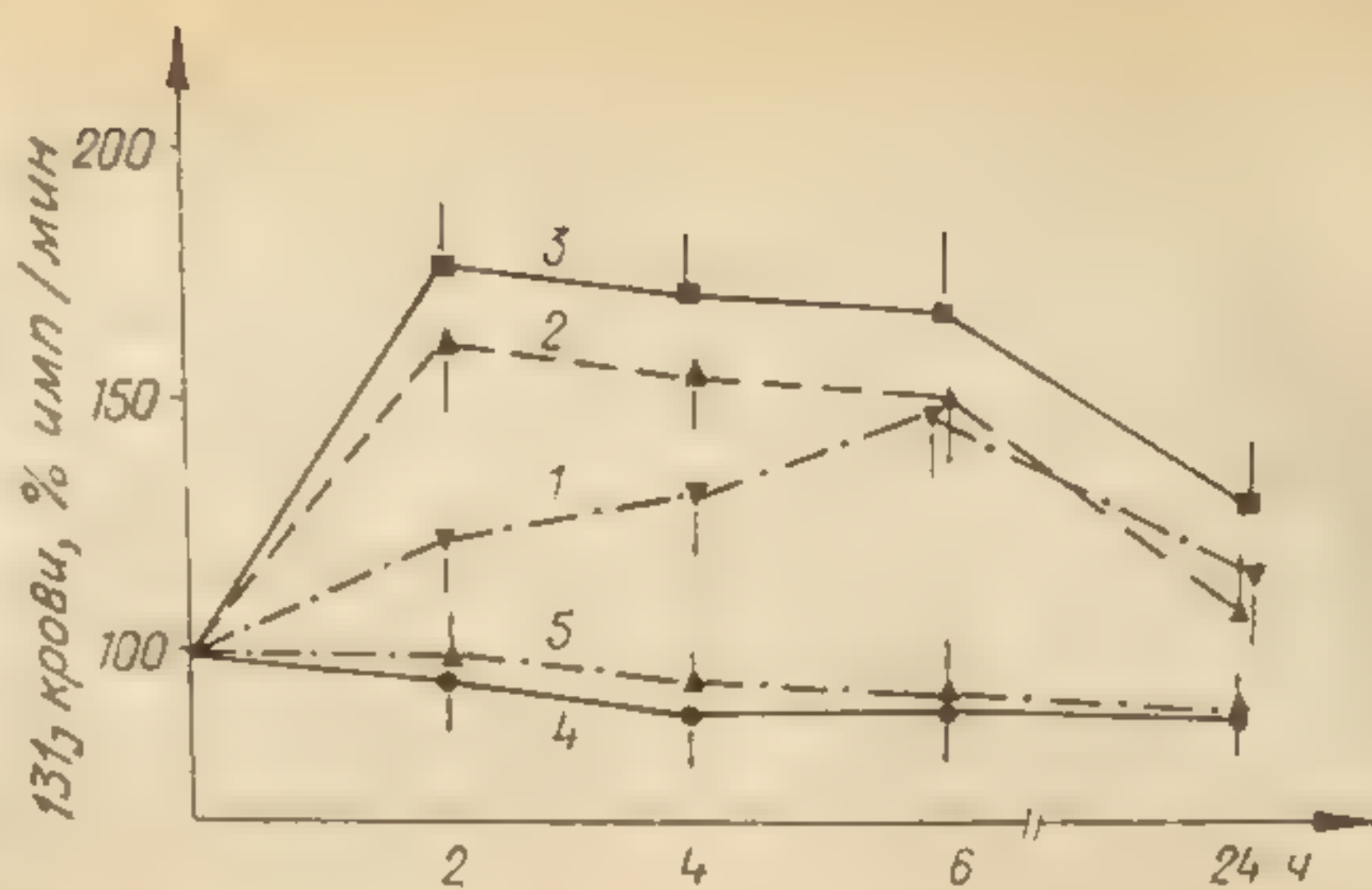


Рис. 30. Влияние однократного введения препарата 48/80, 200 мкг/100 г (1), тиреотрофного гормона, 2 мЕД (2), серотонина, 4 мкМ (3), гистамина, 4 мкМ (4) и физиологического раствора (5) на уровень ^{131}I ($M \pm m$) в крови крыс с предварительно блокированной тироксином тиреотрофной функцией гипофиза. Реакция на 1, 2 и 3 достоверна ($P < 0,001$) (по Melander, Sundler, 19726).

Таким образом, у мышей и крыс тиреотрофин вызывает появление или увеличение серотонин- и гистаминсодержащих тучных клеток в щитовидной железе и способствует выделению этих аминов и, вероятно, других веществ из этих клеток. Выделяемый серотонин, по-видимому, стимулирует и облегчает секрецию гормонов щитовидной железы, действуя непосредственно на фолликулярную клетку и на сосудистое русло изучаемой железы (Melander, 1971).

В заключение следует отметить, что для регуляции секреции гормонов щитовидной железы тучные клетки не являются, очевидно, жизненно необходимыми для всех видов млекопитающих. Дело в том, что они содержат серотонин в значительном количестве только у крыс и мышей, и в этом отношении эти виды являются среди млекопитающих уникальными (Selye, 1965). Следовательно, можно предположить, что существует видовая специфичность тучных клеток. И если это так, то, очевидно, должны существовать принципиальные различия в их ультраструктуре. Выяснением этих вопросов недавно занимались Нунез и Гершон (Nunez, Gershon, 1973). Оказалось, что тучные клетки в щитовидных железах мышей и крыс после обработки в парах формальдегида флюоресцировали типичным для серотонина цветом. После введения животным меченых серотонина или его предшественника в этих клетках радиоавтографически четко обнаруживалось присутствие амина и 5-окситриптофана. Наконец, при электронно-микроскопическом исследовании авторы установили, что специфические гранулы тучных клеток крыс и мышей имеют гомогенные электронно-плотные матриксы.

В противоположность этим видам было обнаружено, что тучные клетки летучих мышей и собак не дают специфической для серото-

нипа гистохимически выявляемой флюоресценции, не показывают признаков радиоактивности после введения меченого серотонина или 5-окситриптофана, а при электронно-микроскопическом изучении их специфические гранулы отчетливо отличаются от гранул тучных клеток крыс и мышей. Нунец и Гершон (Nunez, Gershon, 1973) приходят к заключению, что тучные клетки щитовидных желез разных видов млекопитающих отличаются по их моноаминовым механизмам, и эти различия отражаются в ультраструктуре специфических гранул. Они полагают, что серотонин тучных клеток вовлекается в механизмы действия тиреотрофного гормона гипофиза на уровне щитовидной железы только у крыс и мышей.

Серотонин парафолликулярной клеточной системы

В настоящее время не вызывает сомнений, что в щитовидной железе млекопитающих помимо эндокринной системы фолликулярных клеток существует и вторая эндокринная система. Последняя представлена особыми аргирофильными клетками (парафолликулярные клетки, светлые клетки, или клетки С), которые секретируют полипептидный гормон кальцитонин, понижающий в плазме крови концентрацию кальция и фосфатов (Corr, 1969). В механизме его синтеза и выделения, как будет ясно из сказанного ниже, определенную роль играет, видимо, серотонин.

У разных животных в пределах щитовидной железы локализация серотонина неодинаковая. Мы уже отмечали, что у мышей и крыс этот амин содержится в тучных клетках, тогда как у лошадей, овец и коз он выявляется в парафолликулярной клеточной системе (Falck и др., 1964; Falck, Owman, 1968). В парафолликулярных клетках щитовидной железы присутствие серотонина было установлено гистофлюоресцентным методом (Falck и др., 1964; Larson и др., 1966) и сочетанием микроскопического исследования с ауторадиографией (Ritzen и др., 1965; Gershon, Ross, 1966).

У некоторых видов животных, например у собак и кроликов, в парафолликулярной клеточной системе серотонин выявляется гистофлюоресцентным методом только во время эмбрионального и раннего постэмбрионального периода развития. С возрастом его содержание быстро понижается (Gershon и др., 1971).

В отличие от клеток фолликулов щитовидной железы парафолликулярные клетки не способны захватывать сам амин, однако они обладают свойством захватывать его предшественник — 5-окситриптофан (Gershon, Ross, 1966; Larson и др., 1966; Nunez, Gershon, 1972). В цитоплазме парафолликулярных клеток 5-окситриптофан декарбоксилируется до серотонина, причем это происходит с помощью механизма, чувствительного к резерпину (Larson и др., 1966). Образующийся из предшественника серотонин в парафолликулярной клетке может откладываться про запас, причем желтая флюоресценция, характерная для серотонина, ограничивается здесь

пределами очень нежной зернистости в цитоплазме (Falck и др., 1964).

Сочетание методов микроавторадиографии и флюоресцентной микроскопии позволило установить, что после введения меченого 5-окситриптофана радиоактивность в парафолликулярных клетках нарастает очень быстро — уже в первые 5 мин, и все еще определяется спустя 24 ч. Радиоактивность же клеток фолликулярного эпителия остается низкой. Это говорит об избирательном накоплении эндогенного серотонина в парафолликулярной клеточной системе после введения его предшественника (Tjälve, 1971).

Таким образом, если в паре серотонин выявляется в парафолликулярных клетках щитовидной железы только у некоторых видов животных (например, овцы, козы, лошади), то после введения его предшественника 5-окситриптофана он накапливался у всех изученных видов. Причины таких различий пока еще не выявлены. Можно лишь высказать предположение, что неодинаковые особенности обмена серотонина в парафолликулярных клетках связаны либо с видовыми особенностями ультраструктурных элементов этих клеток, либо с видовыми различиями обмена серотонина в организме.

Сочетание цитохимических и электронно-микроскопических методов исследования дало возможность обнаружить, что у овец серотонин парафолликулярных клеток накапливался в тех же гранулах, что и кальцитонин (Jaime-Etcheverry, Zieher, 1968a). Впоследствии установлено, что и у белых мышей образовавшийся из предварительно введенного радиоактивного предшественника меченый серотонин также локализуется и откладывается в тех же самых цитоплазматических гранулах, в которых накапливается гормон (Ericson, 1970). Предварительное введение ингибитора декарбоксилазы ароматических L-аминокислот или резерпина подавляло ауторадиографическую реакцию и отчетливо понижало содержание серотонина в экстрактах щитовидных желез, взятых от опытных животных. Напротив, введение ингибитора моноаминоксидазы повышало радиоактивность гранул, а также содержание серотонина в экстрактах из щитовидных желез животных, которым предварительно вводился этот ингибитор (Ericson, 1972). Автор приходит к заключению, что серотонин, образуемый в парафолликулярных клетках щитовидной железы декарбоксилированием 5-окситриптофана, накапливается в специфических гранулах тех же самых клеток, которые синтезируют кальцитонин.

К такому же выводу приводят и результаты исследований, показавших, что серотонин и кальцитонин обнаруживаются в одной и той же субклеточной фракции, полученной после ультрацентрифугирования щитовидных желез овец. Эта фракция содержит высококонцентрированную плотных аргентофильных гранул, не отличающихся от тех, которые обнаруживаются в секретирующей парафолликулярной клетке. По мнению авторов, серотонин и полипептид кальцитонин — оба накапливаются в одних и тех же цитоплазматических гранулах парафолликулярных клеток (Atack и др., 1972).

Можно полагать, что серотонин связан с гормоном парафолликулярной клетки не только структурно, локализуясь в тех же гранулах, но и функционально, участвуя в механизмах секреции этого гормона, в частности, изменяя проницаемость мембраны в пределах клетки (Sundler и др., 1971). Об участии серотонина в секреции кальцитонина свидетельствуют наблюдения на летучих мышах в период, предшествующий спячке. В это время в парафолликулярных клетках обнаруживается серотонин и происходит их дегрануляция. Причем исчезают мелкие гранулы, в которых, как полагают, синтезируется кальцитонин. Авторы исследований считают, что серотонин имеет, очевидно, отношение к секреции кальцитонина и переходу летучих мышей к спячке (Nunez, Gershon, 1972).

ДЕЙСТВИЕ СЕРОТОНИНА ГОЛОВНОГО МОЗГА

Хотя Гаррисон (Harrison, 1961, цит. по Coleoni, Masini, 1974) не обнаружил изменений функций щитовидной железы после введения серотонина в гипоталамус и гипофиз кроликам, имеются основания предполагать участие этого амина в центральной регуляции тиреоидных функций. Правда, следует указать, что сведения о возможной роли в этом аспекте серотонина головного мозга очень скудны и не отличаются однородностью.

О связи серотонина мозга и щитовидной железы свидетельствуют опыты на кроликах, которым либо скармливали сухую ткань щитовидной железы, либо тиреоидэктомировали. В первом случае уровень серотонина в стволе головного мозга повышался в среднем на 56,5%, а во втором — падал на 21,7% (Tóth, Csaba, 1966). Более прямые доказательства зависимости функции щитовидной железы от серотонина головного мозга получены в нашей лаборатории (Науменко, 1970).

На основании многих работ можно считать доказанным участие переднего отдела гипоталамической области в регуляции тиреотрофной функции аденогипофиза (Сентаготан и др., 1965; Алешин, 1971). Поэтому представлялось целесообразным изучить эффект локально вводимого в передний гипоталамус серотонина на йод-накопительную функцию щитовидной железы белых крыс, содержащихся на обычной лабораторной диете и предварительно прирученных к рукам. Вместе с тем было необходимо сравнить эффект серотонина, вводимого в тиреотрофную зону, с его действием на йод-накопительную функцию после введения этого амина в иной отдел гипоталамической области, вне зоны, стимулирующей секрецию тиреотрофного гормона гипофиза. С этой целью серотонин был введен в задний гипоталамус, в медиальный маммиллярный комплекс (табл. 24).

Проведенные исследования показали, что введение серотонина в передний гипоталамус не изменяет йод-накопительную функцию щитовидной железы. В этой серии опытов не было получено досто-

Влияние л

Локализ
каню

Передний г
ламус .

Задний гип
мус . .

верного р
ных и о
вые рецо
не участ
в ее спосо
го йода.
отчетливо
лезы.

Поск
изучаемая
поталамус
ней мере
нельзя ис
ротонина
пофиз. П
пути влия
(Алешин,
тонин, вв
тающее в
фактор, б
содержащ
ное введе
тормозило
видной ж

Поэто
влияние
ление щ
парагипоф
рошо изве
лезой не т
благодаря
Алешин, 1
наших исс
амин ввод

Таблица 24

Влияние локального введения серотонина (10 мкг/0,001 мл) в гипоталамус белых крыс на накопление йода-131 щитовидной железой

Локализация канюли	Вводимые вещества	% от введенной дозы йода-131	P
		1 мг щитовидной железы/ 100 г веса тела	
Передний гипоталамус	Физиологический раствор	0,54 ± 0,093	>0,1
	Серотонин	0,46 ± 0,049	
Задний гипоталамус	Физиологический раствор	0,45 ± 0,041	<0,01
	Серотонин	0,26 ± 0,033	

верного различия в накоплении йода щитовидной железой контрольных и опытных животных. Это говорит о том, что серотониновые рецепторы исследуемой зоны гипоталамуса, по-видимому, не участвуют в регуляции щитовидной железы, по крайней мере в ее способности к накоплению вводимого в организм неорганического йода. Введение же серотонина в задний гипоталамус вызывало отчетливое снижение йод-накопительной функции щитовидной железы.

Поскольку при введении серотонина в передний гипоталамус изучаемая функция железы не менялась, а введение в задний гипоталамус тормозило накопление йода железой, возникали по крайней мере два объяснения полученным результатам. Во-первых, нельзя исключить опосредованное действие локально вводимого серотонина в задний гипоталамус по нисходящим путям, минуя гипофиз. Принципиальная возможность такого парагипофизарного пути влияния на щитовидную железу была показана еще ранее (Алешин, 1964). Во-вторых, можно было бы допустить, что серотонин, введенный в задний гипоталамус, все же оказывает угнетающее влияние на зону, продуцирующую тиреотрофин-релизинг-фактор, благодаря переключению на иные, например, катехоламин-содержащие нейроны. Однако, как показали наши опыты, локальное введение в область переднего гипоталамуса парадоралина не тормозило, а стимулировало йод-накопительную функцию щитовидной железы.

Поэтому более вероятно предположение, что угнетающее влияние введенного в задний гипоталамус серотонина на накопление щитовидной железой йода осуществляется опосредованно, парагипофизарным путем. Такому предположению соответствуют хорошо известные данные о связи гипоталамуса со щитовидной железой не только гуморальными путями через гипофиз, но и нервными, благодаря, в частности, симпатической иннервации (Тонких, 1968; Алешин, 1971). Это предположение подтверждается и результатами наших исследований (Науменко, 1970), в которых этот биогенный амин вводился под кожу гипофизэктомированному животному. Хотя

Таблица

Влияние подкожного введения серотонина (2 мг/кг) на накопление йода-131 щитовидной железой гиповизэктомизированных белых крыс

Серия опытов	% от введенной дозы йода-131 1 мг щитовидной железы/100 г веса тела		P
	физиологический раствор	серотонин	
Интактные	$0,38 \pm 0,032$	$0,12 \pm 0,013$	$<0,001$
Гиповизэктомизированные	$0,08 \pm 0,020$	$0,03 \pm 0,005$	$<0,05$

гиповизэктомия сама по себе, как и в опытах других авторов (Parris, 1955), приводила к значительному снижению способности intactной щитовидной железы накапливать парентерально вводимый радиоактивный йод, она не устраняла эффекта вводимого серотонина. Торможение накопления йода по-прежнему отмечалось через 2 ч после введения амниа, причем степень ингибции была почти такой же, что и у intactных животных (табл. 25).

По-видимому, серотонин, вводимый на периферии, осуществляет свой угнетающий эффект на накопление йода щитовидной железой без участия гиповиза. Можно думать, что ингибирующий эффект локально вводимого в задний гипоталамус амниа также реализуется через исходящие серотонинсодержащие нейроны. Известно, что в спинном мозге присутствуют содержащие серотонин окончания, принадлежащие системам исходящих нейронов (Dahlstrom, Fuxe, 1965b), в которых серотонин (Carlsson и др., 1962) может играть роль медиатора.

Таким образом, опыты с локальным введением серотонина в задний гипоталамус свидетельствуют о том, что возбуждение определенных серотонинных рецепторов центральной нервной системы сопровождается ингибирующим эффектом на щитовидную железу. Вместе с тем вопрос о значении серотонина головного мозга для деятельности щитовидной железы представляется весьма сложным и требует дальнейшего изучения. В недавно опубликованной работе выяснялось влияние трехдневного введения р-хлорфенилаланина на функции щитовидной железы кроликов (Coleoni, Masini, 1974). Было обнаружено, что при введении ингибитора синтеза серотонина в дозах по 100 мг/кг в день содержание последнего в головном мозге падало от 0,420 до 0,055 мкг/г ткани. В то же время уровень серотонина в сердце понижался незначительно, а в щитовидной железе не изменялся. Определение радиоактивного йода в плазме крови и йода, связанного с белками, показало значительное понижение их уровня по сравнению с животными, получавшими в аналогичных условиях физиологический раствор. Авторы полагают, что понижение секреции гормонов щитовидной железы связано с падением содержания серотонина в головном мозге.

МЕЛАТОНИН И ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Роль мелатонина по сравнению с серотонином изучена меньше, тем не менее в настоящее время имеются доказательства косвенно или прямо свидетельствующие об ингибирующем действии мелатонина на щитовидную железу.

Влияние удаления эпифиза или введения его экстрактов

Еще 12 лет назад было установлено, что после эпифизэктомии у крыс происходит гипертрофия тиреоидных клеток и увеличивается поглощение железой радиоактивного йода (Scerovic, 1963). Позднее эти данные были подтверждены Чаба с соавторами (Csaba и др., 1968). Они показали, что у крыс через два месяца после удаления эпифизов включение радиоактивного йода в ткань щитовидной железы увеличивается по сравнению с интактными животными на 50%.

Кроме влияния на поглощение йода эпифизэктомия сопровождается также увеличением секреции гормонов щитовидной железой (Ishibashi и др., 1966) и значительным повышением ее веса (De Fronzo, Roth, 1972). Все эти данные явились основой для представлений об ингибирующем влиянии эпифиза на щитовидную железу. Однако не все исследователи обнаружили связь между функцией эпифиза и щитовидной железой (Reiter и др., 1966; Pazo и др., 1968; Mess, 1968; Rowe и др., 1970).

По данным Релкина (Relkin, 1972в), такая связь существует, но она зависит от возраста животных, и Через 4 дня после эпифизэктомии 21-дневных крыс, как и у интактных крыс такого же возраста, но находящихся в течение четырех дней в условиях постоянного освещения, уровень тиреотрофного гормона в гипофизе понижен, а в плазме крови — повышен. У таких животных повышалось содержание связанного с белками йода. В то же время у 21-дневных крысят с интактными эпифизами, находившихся в течение четырех дней в постоянной темноте, уровень тиреотрофного гормона в гипофизе и плазме, как и содержание в плазме йода, связанного с белками, были понижены. Все эти изменения не проявлялись у животных в возрасте 28 дней, т. е. через неделю после начала опытов.

Полученные результаты дали автору основание сделать вывод о том, что у неполовозрелых животных эпифиз оказывает на щитовидную железу кратковременное влияние, угнетая гипофизарно-тиреоидный комплекс, вероятно, путем изменения секреции тиреотрофинесвобождающего фактора.

В противоположность удалению эпифиза введение его экстрактов тормозит вес щитовидной железы, поглощение ею йода-131, а у крыс, получавших пропилтиоурацил, угнетает в определенной степени развитие зоба (De Luca и др., 1961). Эти эффекты обусловлены, по-видимому, мелатонином, так как имеются сведения о его ингибирующем влиянии на щитовидную железу.

Действие мелатонина

Введение мелатонина в течение 10 дней по 150 мкг/день сопровождается у взрослых самцов крыс ингибирующим эффектом на функцию щитовидной железы. Это проявляется в понижении поглощения йода-131, понижении веса железы и торможении ее гиперплазии, вызываемой применением метилтиоурацила (Baschieri и др., 1963). Сходные результаты были получены и другими исследователями (Reiter и др., 1965; Panda, Turner, 1968; De Fronzo, Roth, 1972).

После ежедневных введений под кожу неполовозрелым самцам крыс по 20 мкг мелатонина в день у животных через 10 дней отмечается достоверное снижение величины секреции гормонов щитовидной железы на 16,3% (Ishibashi и др., 1966). Угнетающий эффект мелатонина уменьшался с возрастом, несмотря на увеличение вводимой дозы мелатонина, которая превышала прирост веса животных. Так, если мелатонин, вводимый в дозе 50 мкг/день, вызывал снижение секреции гормонов щитовидной железы у 55-дневных крыс на 22,8%, то у 85-дневных животных доза 75 мкг/день тормозила секрецию только на 14,8%. Наибольшая доза мелатонина (100 мкг/день) вызывала угнетение секреторной активности железы у 115-дневных крыс всего на 9,4% и этот эффект был уже недостоверным (Narang и др., 1967). Позднее авторы вновь пришли к заключению, что у половозрелых самок крыс в возрасте 180 дней даже большие дозы мелатонина (по 250 мкг в течение 7 дней) не изменяют скорости секреции тиреоидных гормонов (Singh с соавт., 1969).

Противоположные результаты получены Тибло с соавторами (Thieblot, Berthelay, Blaise, 1966), которые обнаружили, что у неполовозрелых крыс 15-дневное введение мелатонина (по 0,1—1 мг/день) сопровождается гиперфункцией железы, о чем свидетельствовала ее морфология.

Очевидно существуют не только возрастные, но и видовые различия в реакции железы на мелатонин. Так, например, повторные введения мелатонина в одних и тех же дозах сопровождалось неодинаковым влиянием на золотистых хомяков и белых крыс. У первых ингибирующее действие на скорость секреции тироксина проявлялось сильнее, чем у вторых. Авторы делают вывод, что хомяки более чувствительны к мелатонину, чем белые крысы (Singh, Turner, 1972). Однако это заключение требует дальнейших подтверждений, так как условия эксперимента были не вполне одинаковы: опыт был поставлен на животных разного пола — самках золотистых хомяков и самцах белых крыс.

Пути влияния эпифиза и его гормона мелатонина на функцию щитовидной железы не изучены. Учитывая их роль в регуляции функции гонад, с одной стороны, и известное влияние гонад на щитовидную железу — с другой, была предложена гипотеза о том, что влияние эпифиза на тиреоидную функцию осуществляется, по крайней мере у самок, через яичники (Reiter, Fraschini, 1969).

Однако мелатонин понижает поглощение йода-131 у молодых самок крыс и в том случае, если у них еще до начала введения мелатонина были удалены половые железы (De Prosro и др., 1968).

Не оказывает мелатонин влияния, видимо, и через гипофиз: энцефалэктомия сопровождалась одинаковым повышением веса щитовидной железы как у интактных, так и у гипофизэктомизированных крыс обоего пола (Pazo и др., 1968). В то же время предполагается возможность прямого действия мелатонина на щитовидную железу (Panda, Turner, 1968). У крыс, получавших мелатонин, уровень тиреотрофного гормона в плазме был повышен, а в гипофизе понижен по сравнению с контролем. Щитовидная железа у таких животных увеличена в размерах. Эти данные показывают, что мелатонин сходен по эффектам с зобогенными веществами. Авторы полагают, что их данные свидетельствуют о прямом действии мелатонина на щитовидную железу. Эффекты же его на тиреотрофный гормон в плазме и в гипофизе могут быть следствием понижения в крови содержания гормона щитовидной железы, обусловленным ингибированием синтеза или выделения тиреоидных гормонов на уровне самой железы. К сожалению, Панда и Турнер (Panda, Turner, 1968) пришли к этим выводам, применяя экзогенный мелатонин в относительно большой дозе и в течение длительного периода времени (10 дней). Поэтому до сих пор остается неясным, что означают полученные данные в отношении нормальной физиологической роли гормона энцефала в регуляции функции щитовидной железы.

Еще один вопрос остается пока открытым, — это вопрос о том, насколько специфично действие мелатонина на щитовидную железу. Как уже говорилось, аналогичным ингибирующим действием обладает и серотонин. Более того, показано, что таким же влиянием обладает и предшественник мелатонина N-ацетилсеротонин (De Prosro и др., 1969). Эти данные были получены при различных условиях фотопериодизма: при нормальном освещении (12 ч в сутки), при длительном освещении и в условиях постоянной темноты. Все вещества вводили утром в течение 10 дней в дозе 100 мкг/день. Полученные результаты свидетельствуют о том, что щитовидная железа животных при постоянном освещении весит больше, тогда как в условиях постоянной темноты — меньше, чем у животных при нормальном лабораторном освещении. Данным об изменении ее веса соответствуют результаты изучения поглощения йода-131. Постоянная темнота вызывает значительное понижение, а непрерывный свет — увеличение поглощения щитовидной железой радиоактивного йода. Мелатонин и его предшественники в большинстве случаев угнетали активность щитовидной железы, хотя только N-ацетилсеротонин угнетал достоверно поглощение йода-131 при нормальных условиях освещения. Авторы полагают, что постоянное освещение сопровождается меньшей продукцией эндогенного мелатонина, что, в свою очередь, понижает его ингибирующий эффект на функцию щитовидной железы. В темноте же синтез активировался и это вызвало больший ингибирующий эффект.

Глава VI

СЕРОТОНИН И ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Имеющаяся в литературе информация о роли индолалкиламинов в регуляции эндокринных функций поджелудочной железы отличается некоторыми особенностями. Нам почти не встретилось сведений о возможной роли в этом процессе мелатонина. Мы также не смогли обнаружить каких-либо существенных данных о влиянии серотонина на выделение глюкагона. В то же время немалое число работ, в которых изучались роль серотонина в синтезе и секреции инсулина, взаимоотношения в этих механизмах индолалкиламинов с катехоламинами, и влияние серотонина на углеводный обмен в тканях, страдают большими противоречиями. Поэтому пока трудно в полной мере оценить участие индолалкиламинов в регуляции эндокринных функций поджелудочной железы, хотя сам факт влияния серотонина на механизмы, связанные с выделением инсулина из В-клеток островков Лангерганса, как и его влияние на углеводный тканевой обмен можно считать установленным.

СЕРОТОНИН И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Более 20 лет назад было обнаружено, что серотонин обладает гипергликемическим эффектом. Внутривенное введение крысам этого амина в дозе 10 мг/кг веса тела вызывало повышение в крови уровня сахара от 167 до 269 мг%, а у кроликов после введения 0,4 мг/кг сахар крови нарастал в среднем от 120 до 193 мг% (Correll и др., 1952). Серотонин, введенный внутривенно наркотизированным собакам, также вызывал развитие гипергликемии, которая блокировалась предварительным применением блокатора этого амина — SA-97 (Galansino и др., 1960).

В других исследованиях через час после введения под кожу крыс серотонина в дозе 0,5—3 мг/кг уровень глюкозы в крови повышался на 109 мг%, а через 2,5 ч — на 98 мг% по сравнению с контрольным (Levine и др., 1964). Данные подобного рода наводили на мысль об ингибирующем влиянии серотонина на секрецию инсулина поджелудочной железой, хотя они не исключали также и возможности активирующего действия серотонина на углеводный обмен, например, в печени или мышечной ткани. Действительно, как показали соответствующие эксперименты с внутривенным введением серотонина крысам, у которых надпочечники были демедуллированы, в печени этот амин может действовать как гликогенолитический агент (Kobayashi и др., 1960). Это заключение подтверждалось опытами с изолированной печенью крыс: добавление в перфузат серотонина или его предшественника — 5-окситриптофана сопровож-

далось повышением активности печеночной фосфорилазы, гликогенолизом и гипергликемией (Levine и др., 1964).

По-видимому, существуют некоторые видовые различия в механизме действия серотонина на процессы гликогенолиза в печени. Опыты, результаты которых только что излагались, свидетельствуют о том, что у крыс серотонин оказывает на углеводный обмен первичное влияние на уровне печени. У собак серотонин действует на печень, очевидно, опосредованно. Об этом говорят эксперименты, проведенные на интактных и адреналэктомизированных собаках (Colombo и др., 1960). Введение серотонина собакам с интактными надпочечниками сопровождалось гипергликемией, понижением содержания гликогена в печени и увеличением активности печеночной фосфорилазы. После адреналэктомии серотонин переставал оказывать влияние на сахар крови и гликоген печени. По мнению авторов, у собак серотонин активирует гликогенолиз в печени, оказывая первичное действие на секрецию адреналина мозговым слоем надпочечников.

В литературе не существует единого мнения о направленности действия серотонина на уровень сахара в крови. Наряду с работами, авторы которых убеждены в том, что серотонин вызывает гипергликемию, имеются исследователи, которые пришли к прямо противоположному заключению (Lundquist с соавт., 1971). У нормальных голодающих мышей введение 5-окситриптофана вместе с ингибитором моноаминоксидазы парггином сопровождалось не гипергликемией, а выраженной гипогликемией, развившейся в первые 30 мин. Никаких отклонений в секреции инсулина при этом не отмечалось. По мнению авторов, полученные результаты свидетельствуют о независимости феномена гипогликемии, вызванной применением 5-окситриптофана в сочетании с парггином, от влияния инсулина. Они приходят к выводу, что ингибиторы моноаминоксидазы обладают гипогликемическим действием и этот эффект осуществляется путем повышения уровня внутриклеточного серотонина, что ведет, в свою очередь, к повышению утилизации глюкозы тканями.

В то же время Уи (Ui, 1962а, б), изучая влияние серотонина на углеводный обмен в изолированной диафрагме крыс, пришел к заключению, что это амни обладает не гликогенолитическим эффектом, а действием, сходным с инсулином. По его мнению, в организме серотонин способен участвовать в физиологических механизмах, активирующих секрецию инсулина поджелудочной железой.

Трудно объяснить такие прямо противоположные результаты. Можно лишь предположить, что такое несоответствие связано с резко отличными условиями экспериментов. Кроме того, нельзя исключить и той возможности, что действие одного экзогенно применяемого серотонина и действие его предшественника в сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы неодинаково. В I главе уже говорилось о том, что фермент, декарбоксилирующий 5-окситриптофан в серотонин, является общим и для превращения ДОФА в дофамин. Поэтому не исключено, что введение предшественника серотонина сопровождается изменением количественных взаимоотношений с ка-

техоламинами, особенно на фоне угнетения общего для серотонина и катехоламинов фермента (моноаминоксидазы), участвующего в метаболизме этих моноаминов.

Став на такую точку зрения, можно представить себе существование различий в механизмах и направленности действия серотонина вне зависимости от того, вводится он один (Correll и др., 1952; Galansino и др., 1960; Levine и др., 1964) или в сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы (Lundquist и др., 1971), от действия 5-окситриптофана на фоне тех же ингибиторов моноаминоксидазы (Lundquist и др., 1971). Если в первом случае отмечают повышение уровня глюкозы, то во втором обнаружена гипогликемия. Нужно отметить, что гипогликемия имеет место и в тех случаях, когда ингибиторы моноаминоксидазы применяются самостоятельно.

Влияние ингибиторов моноаминоксидазы на углеводный обмен известно уже более 10 лет. Обзор работ, посвященных этому вопросу, сделал в свое время Купером и Ашкрофтом (Cooper, Ashcroft, 1967). Показано, что у больных диабетом мебаназин, гидразиновое производное и сильный ингибитор моноаминоксидазы, понижает в крови уровень сахара (Cooper, Reddie, 1964; Wickstrom, Petterson, 1964). Хроническое ежедневное введение тренилципромина (по 10 мг), фенелзина (по 45 мг) или мебаназина (по 15 мг) сопровождалось через 3 недели развитием состояния повышенной чувствительности к инсулину. Это проявлялось в усилении гипогликемического эффекта. В норме внутривенное введение 0,4 единиц инсулина приводило к кратковременной гипогликемии, и уже через 1 ч уровень сахара в крови нормализовался. После длительного введения ингибиторов моноаминоксидазы на фоне инсулина гипогликемия была более выраженной, чем до начала введения ингибиторов, и продолжалась в течение 2 ч. Авторы пришли к выводу, что применяемые ими ингибиторы моноаминоксидазы потенцировали и удлиняли действие инсулина (Cooper, Ashcroft, 1966).

Сходные результаты получил Аднитт (Adnitt, 1968), применявший для лечения больных диабетом мебаназин или фенелзин. Через 5 недель после введения мебаназина в дозе 20 мг/день у больных улучшилась толерантность к глюкозе, а у тех пациентов, которые получали фенелзин, повысилась чувствительность к инсулину.

Точка приложения гипогликемического действия ингибиторов моноаминоксидазы остается не вполне ясной. Так, в отличие от исследований, описанных выше, Прааг и Лейнсе (Praag, Leijnse, 1963), вводя больным диабетом в течение трех недель другие ингибиторы моноаминоксидазы (марилан и марсилин), не обнаружили значительных изменений чувствительности к инсулину. Они полагают, что отмеченная у их больных нормализация толерантности к глюкозе имеет иной источник, чем повышение чувствительности к инсулину или увеличение его продукции.

Возможно, различные ингибиторы моноаминоксидазы имеют неодинаковый механизм действия и если один из них способен изменять секрецию или продукцию инсулина, то другие, по-видимому, действуют, главным образом, на уровне печени, изменяя ее угле-

водный обмен и др. (1971). Такого рода исследования в отношении действия ингибиторов моноаминоксидазы в сочетании с инсулином в лечении диабета (Cooper, 1969).

В то же время, введение ингибиторов моноаминоксидазы в крови приводит к повышению уровня сахара. Авторы предполагают, что это связано с влиянием ингибиторов моноаминоксидазы на выделение инсулина из поджелудочной железы. Таким образом, ингибиторы моноаминоксидазы могут оказывать влияние на углеводный обмен.

Такие же результаты получены в исследованиях, проведенных в лаборатории профессора А. В. Сидорова. Введение ингибиторов моноаминоксидазы в сочетании с инсулином приводит к повышению уровня сахара в крови. Авторы предполагают, что это связано с влиянием ингибиторов моноаминоксидазы на выделение инсулина из поджелудочной железы. Таким образом, ингибиторы моноаминоксидазы могут оказывать влияние на углеводный обмен.

Таким образом, введение ингибиторов моноаминоксидазы в сочетании с инсулином приводит к повышению уровня сахара в крови. Авторы предполагают, что это связано с влиянием ингибиторов моноаминоксидазы на выделение инсулина из поджелудочной железы. Таким образом, ингибиторы моноаминоксидазы могут оказывать влияние на углеводный обмен.

Другие исследования показывают, что введение ингибиторов моноаминоксидазы в сочетании с инсулином приводит к повышению уровня сахара в крови. Авторы предполагают, что это связано с влиянием ингибиторов моноаминоксидазы на выделение инсулина из поджелудочной железы. Таким образом, ингибиторы моноаминоксидазы могут оказывать влияние на углеводный обмен.

водный обмен (Praag, Leijnse, 1963; Cooper, Ashcroft, 1966; Soula-
rias и др., 1966; Gagliardino и др., 1970; Ray и др., 1970; Frohman,
1971). Так, показано, что гидразин вызывает у голодных крыс ги-
погликемию, которая продолжается в зависимости от введенной до-
зы, в течение нескольких часов. Гидразин также блокирует повы-
шение в крови уровня глюкозы, вызванное введением крысам гид-
рокортизона (Ray и др., 1970). По мнению авторов, влияние этого
ингибитора моноаминоксидазы обусловлено действием на метабо-
лизм в печени и, возможно, в почках.

В то же время другой ингибитор моноаминоксидазы — инала-
мид, введенный внутрибрюшинно голодным самцам крыс, повышал
в крови уровень инсулина на 12,56 ед/мл (Gagliardino и др., 1970).
Авторы полагают, что это действие иналамида может быть след-
ствием угнетения активности моноаминоксидазы в поджелудочной
железе. Такое предположение подтверждается опытами, проведен-
ными на срезах поджелудочной железы крыс. Было показано, что
добавление иналамида и тренилципромина способствует повышению
выделения инсулина в инкубационную среду по сравнению с конт-
ролем (Hernández и др., 1969).

Таким образом, в настоящее время можно лишь в самых общих
чертах представить себе механизм действия ингибиторов моноами-
ноксидазы на углеводный обмен. При этом следует учитывать, что
они, видимо, способны оказывать свое влияние как на уровне под-
желудочной железы, так и на уровне других органов, в первую оче-
редь, печени. Уместно подчеркнуть, что в литературе имеются боль-
шие противоречия, касающиеся не только путей, которыми осу-
ществляется влияние ингибиторов моноаминоксидазы на углеводный
обмен, но и самого механизма их действия. Эти противоречия свя-
заны, прежде всего, с различиями в результатах, получаемых ис-
следователями при использовании одних и тех же ингибиторов
моноаминоксидазы.

Так, например, Бресслер с соавторами (Bressler и др., 1968),
вводя внутрибрюшинно тренилципромин мышам, наблюдали отчет-
ливую и быстро наступающую секрецию инсулина, которая сопро-
вождалась выраженной гипогликемией. Поскольку в аналогичных
опытах другие примененные ими ингибиторы (марсилд, паргилин,
иналамид) не оказывали аналогичного действия, авторы пришли
к заключению, что свойства тренилципромина активировать секре-
цию инсулина не связаны с его способностью угнетать активность
моноаминоксидазы. Однако, по другим данным, иналамид (Gagliar-
dino и др., 1970) и паргилин (Frohman, 1971) оказывали сходный
с тренилципромином эффект.

Другие исследователи считают, что для проявления гипоглике-
мического эффекта важна не способность угнетать моноаминокси-
дазу, а химическое строение вещества. Так, гидразин и гидразиновое
производное — фенелзин — вызывали гипогликемию, тогда как
паргилин, ингибитор моноаминоксидазы пегидразиновой группы,
отчетливо повышал уровень глюкозы в крови (Potter и др.,
1969).

Эта неоднотипность эффектов может быть объяснена и тем, что ингибиторы этого фермента не вполне аналогичны в вызываемых ими повышении уровня различных биогенных аминов. Одни из этих препаратов вызывают несколько более выраженное повышение серотонина, другие — катехоламинов. Не исключено, что характер превалирующего моноамина или соотношение между биогенными аминами и определяют тип действия на углеводный обмен того или иного ингибитора моноаминоксидазы.

Таким образом, имеется много, хотя и противоречивых доказательств, свидетельствующих о влиянии ингибиторов моноаминоксидазы на углеводный обмен. Не вызывает сомнения, что их действие в определенной степени осуществляется посредством вовлечения в этот механизм серотонина, который участвует в углеводном обмене не только на уровне тканей, но и на уровне поджелудочной железы. Там серотонин, как установлено в настоящее время, участвует в механизмах секреции инсулина, присутствуя в нормальных условиях в островках Лангерганса. Признание этого факта стало возможным благодаря работам исследователей, проводивших опыты как на изолированных системах, так и на целостных организмах.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СЕРОТОНИНА В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Через год после создания методики гистохимического выявления моноаминов по их флюоресценции, в островках Лангерганса морских свинок, кошек, собак и лошадей были обнаружены запасы биогенных аминов (Falck, Hellman, 1963). Позднее они были идентифицированы как серотонин и дофамин (Cegrell, 1968; Falck, Owman, 1968).

Существуют большие видовые различия в гистохимически выявляемых моноаминах. Это касается как их присутствия, так и характера и количества моноаминов. Так, например, в островковых клетках поджелудочной железы мышей, крыс и хомяков флюоресценция практически не выявляется (Cegrell, 1968; Legnmark, 1971; Tjälve, 1971), тогда как у морских свинок и у свиней в одной и той же клетке могут присутствовать в разной концентрации катехоламины, и серотонин (Cegrell, 1968; Falck, Owman, 1968). В поджелудочной железе человека флюоресцентным гистохимическим методом не удалось обнаружить серотонин ни в нормальных островках Лангерганса, ни при инсуломе (Dayan, 1967). Следует отметить, что у тех видов, у которых в норме не выявляется флюоресценция в островках Лангерганса (мыши, крысы), и биохимически в поджелудочной железе обнаруживается низкая концентрация серотонина (Jaim-Etcheverry, Zieher, 1968b).

Естественно, что невозможность выявления в нормальных железах некоторых животных и человека серотонина еще не означает, что он там не содержится. Не исключено, что серотонин в островковой ткани мышей, крыс и человека по сравнению с другими видами

животных или содержится в виде особой формы, не выявляемой современными методами исследования, или интенсивность его обмена в поджелудочной железе очень высока, и образующийся серотонин быстро используется и разрушается. Во всяком случае большое число работ, проведенных на мышах и крысах, позволило установить, что в островках Лангерганса этих животных содержатся соответствующие механизмы для декарбоксилирования предшественников моноаминов, депонирования и разрушения самих аминов.

В конце 50-х годов в поджелудочной железе многих видов животных, в том числе и крыс, была обнаружена значительная активность декарбоксилазы ароматических аминокислот. Один грамм ткани железы, взятой от крыс, морских свинок, кроликов, кошек или собак, обладал способностью образовывать за 1 ч 19—55 мкг серотонина. Это очень большие количества, так как за такое же время наиболее богатые этим ферментом почки образовывали 47—188 мкг г серотонина. Наряду с ферментом, образующим серотонин из его предшественника, в поджелудочной железе высока активность и моноаминоксидазы. Косвенно это было вначале показано на депанкреатизированных собаках. Введение серотонина нормальным собакам не вызывало значительного подъема уровня сахара в крови. Введение же этого амина депанкреатизированным животным сопровождалось гипергликемией (West, 1958). Был сделан вывод, что в поджелудочной железе имеется механизм, инактивирующий серотонин. Позднее была выявлена моноаминоксидаза в поджелудочных железах человека, морской свинки, кошки и кролика. Оказалось, что этот фермент кроме В-клеток островков Лангерганса находится в экзокринной части железы, в эпителиальных клетках ее выводных протоков и в стенке кровеносных сосудов (Petkov, 1965).

Еще в 1964 г. Фальк и Хеллмен (Falck, Hellman), применяя флюоресцентную микроскопию в сочетании с гистохимическим методом окраски зернистости клеток поджелудочной железы, пришли к выводу, что у морских свинок серотонин содержится в клетках, вырабатывающих инсулин.

Внедрение ауторадиографического метода для определения локализации серотонина в тканях (Ross, Gershon, 1963; Gershon, Ross, 1964, 1966a; Gershon и др., 1965; Ritzen и др., 1965) позволило подтвердить эти результаты, выявив явление специфического поглощения его радиоактивного предшественника клетками островков Лангерганса (Ritzen и др., 1965; Gershon, Ross, 1966b; Lernmark, 1971; Tjälve, 1971). Введение меченого по водороду 5-окситриптофана сопровождалось накоплением радиоактивного серотонина в островках поджелудочной железы фактически у всех изученных видов. Характерно, что введение меченого предшественника серотонина приводит к накоплению амина в клетках островков Лангерганса не только у тех видов, у которых серотонин присутствует в поджелудочной железе в значительных количествах в нормальных условиях, но и у таких животных, как мыши и крысы.

Что же касается распределения серотонина в островках Лангерганса, то ауторадиографически было показано, что серотонин накап-

живается в В- и А-клетках. Накопление радиоактивности после введения 5-окситриптофана происходит очень быстро — уже в первые 5 мин (Tjälve, 1971). при этом радиоактивность обнаруживается как в А-, так и В-клетках островков. Исчезает же радиоактивность раньше из клеток, вырабатывающих инсулин (Tjälve, Slanina, 1971). Применение пинамида вдвое увеличивает время присутствия серотонина в островках поджелудочной железы после введения его предшественника, что свидетельствует о наличии в островках Лангерганса механизма, разрушающего серотонин путем окислительного дезаминирования (Tjälve, 1971).

Однако даже сочетание гистохимических или ауторадиографических методов со световой микроскопией не в состоянии, естественно, обеспечить информацию о более детальной локализации серотонина в пределах островковых клеток. Такие сведения были получены при использовании гистохимических или ауторадиографических методов вместе с электронной микроскопией. Применение цитохимической реакции, дающей возможность дифференцировать катехоламины и индоламины на электронно-микроскопическом уровне, позволило установить новые факты. Было обнаружено, что серотонин в В-клетках нормальной поджелудочной железы морской свинки содержится в тех же самых гранулах, в которых депонируется инсулин. После введения резерпина специфическая реакция гранул на серотонин исчезала, и одновременно в поджелудочной железе понижался уровень этого амина (Jaim-Etcheverry, Zieher, 1968b). Авторы пришли к заключению, что биогенный амин серотонин и полипептидный гормон инсулин существуют не только в одних и тех же эндокринных клетках, но и в тех же самых органеллах, в которых образуется гормон.

Ультраструктурные исследования, касающиеся локализации серотонина на субклеточном уровне, были продолжены в последние годы на мышах (Ekholm и др., 1971; Lundquist, 1971). Уже через 20 мин после введения меченого 5-окситриптофана ауторадиографически над В- и А₂-клетками островков Лангерганса выявлялись зерна серебра. В то же время другие островковые структуры, в том числе и А₁-клетки, почти не содержали изотопа в течение всего времени наблюдения, продолжавшегося 16 ч. Количественный анализ показал, что концентрация зерен серебра над специфическими гранулами В- и А₂-клеток была в 5—10 раз выше, чем над остальными частями этих клеток.

После введения меченого 5-окситриптофана применение паргиллина увеличивало число зерен серебра над клетками островков, вырабатывающих инсулин и глюкагон. Введение резерпина или ингибитора декарбоксилазы ароматических аминокислот на фоне введения радиоактивного 5-окситриптофана вызывало противоположный эффект — исчезновение гранул серебра над В- и А₂-клетками (Ekholm и др., 1971; Lundquist, 1971). Эти данные говорят о том, что причиной появления серебряных гранул было превращение 5-окситриптофана в серотонин. Иными словами, при ауторадиографии в описанных выше условиях выявляется серотонин, а не его

предшественники или метаболиты амина. Такое заключение подтверждают результаты экспериментов, в которых показано, что в условиях использованного метода фиксации ткани после опыта вымывается большая часть 5-окситриптофана и таких метаболитов серотонина, как серотонин-О-глюкуронид. Кроме того, как уже упоминалось, количественный анализ гранул серебра, проведенный с помощью ауторадиографии на срезах поджелудочной железы показал, что их концентрация над секреторными гранулами В- и А₂-клеток была в 5—10 раз выше, чем над остальными частями этих клеток (Ekholm и др., 1971). Авторы приходят к выводу, что существующие тесные взаимоотношения между серотонином и секреторными гранулами В-клеток могут свидетельствовать о возможной физиологической роли этого амина в депонировании инсулина или в процессах его секреции. Сходная локализация серотонина была обнаружена, как уже говорилось в главе V, в парафолликулярных клетках щитовидной железы, продуцирующих кальцитонин (Ericson, 1970).

Недавно (Gylfe и др., 1973) данные о локализации серотонина и инсулина в одной и той же субклеточной фракции были подтверждены в опытах с использованием метода ультрацентрифугирования изолированной культуры островков Лангерганса мышей, инкубируемой предварительно с радиоактивным 5-окситриптофаном.

Между тем, хотя локализацию серотонина в тех же самых гранулах, в которых синтезируется инсулин, можно считать установленной, остается много нерешенных вопросов. Например, для изучения интимных отношений между серотонином и инсулином в гранулах В-клеток островков Лангерганса были поставлены опыты на морских свинках, которым внутривенно вводили глюкозу (Iturriza, Zieher, 1971). Последующая окраска срезов поджелудочной железы альдегид-фуксином показала отчетливую дегрануляцию В-клеток через 2 ч после введения глюкозы, что свидетельствовало о повышенной секреции инсулина. Тем не менее в поджелудочной железе изменений в содержании серотонина не выявилось ни биохимическим методом, ни методом флюоресцентной микроскопии. Предлагая несколько объяснений полученным данным, эти исследователи считают наиболее реальным следующее предположение. На фоне действия глюкозы происходит опустошение гранул как от инсулина, так и от серотонина. Но в отличие от инсулина, секретлируемого в кровь, серотонин не покидает пределы клетки и остается в ее цитоплазме. Это интересное предположение заслуживает дальнейшего изучения.

Кроме островков Лангерганса серотонин обнаруживается и в экзокринной части железы. Там он локализуется в клетках ацинусов и в эпителии выводящих протоков (Segrell, 1968; Alm, 1969; Tjälve, 1971). Последующие исследования показали, что серотонин накапливается в зимогенных гранулах (Ekholm, Ericson, 1971).

Таким образом, серотонин выявляется в гранулах, содержащих действующие начала как в экзокринной, так и в эндокринной части поджелудочной железы. Очевидно, присутствие серотонина в тех же гранулах, в которых синтезируется инсулин или его предшест-

еник, и наличие в поджелудочной железе механизмов синтеза и метаболизма этого биогенного амина не может быть случайным. Результаты, излагаемые ниже, свидетельствуют о тесных взаимоотношениях между гормоном инсулином и биогенным амином серотонином.

РОЛЬ СЕРОТОНИНА В СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА

Данные, полученные в опытах in vitro

После добавления серотонина к инкубационной среде, содержащей ткань поджелудочной железы кролика, происходило отчетливое увеличение секреции инсулина. Однако стимулирующий эффект серотонина проявлял лишь в определенных дозах (Telib и др., 1968). Измерение радиоиммунным методом концентрации инсулина в инкубационной среде показало, что наибольшая его секреция наблюдалась после добавления 100 мкг/мл серотонина и количественно была эквивалентна максимальному уровню инсулина, выделяемого в инкубационную среду при добавлении 2 мг/мл глюкозы или 1 мг/мл толбутамида — производного сульфонилмочевины, вызывающего дегрануляцию В-клеток островков Лангерганса и увеличение секреции инсулина. Дозы серотонина больше чем 150 мкг/мл не вызывали выделения инсулина, а доза 500 мкг/мл даже тормозила его секрецию в инкубационную среду (рис. 31). Активирующий эффект серотонина на секрецию инсулина был описан и в опытах, проведенных на срезах поджелудочной железы крысы (Gagliardino и др., 1971).

Вместе с тем данные о влиянии серотонина на секрецию инсулина в системе вне организма далеко не однозначны. В настоящее время имеется много работ, в которых получен не активирующий, а ингибирующий эффект серотонина на секрецию инсулина тканью поджелудочной железы.

Инкубация кусочков ткани поджелудочной железы золотистых хомячков в среде, содержащей серотонин и 0,6 мг/мл глюкозы, вызывает угнетение базальной секреции инсулина (Feldman, Lebovitz, 1970). В этих условиях угнетающий эффект был отмечен в пределах всех исследованных концентраций серотонина ($1,0 \times 10^{-4}$ — $5,8 \times 10^{-4}$ М). Следует сказать, что угнетающий эффект серотонина сказывался не только на базальном уровне секреции инсулина, но и на действии такого мощного активатора секреции этого гормона, каким является глюкоза. При добавлении 3 мг/мл глюкозы секреция инсулина значительно возрастает. Однако введение в такую среду серотонина в концентрации 10^{-4} М (что соответствует 17,5 мкг/мл серотонина креатинин-сульфата) сопровождается отчетливым ингибирующим эффектом на выделение инсулина (рис. 32). Сходное ингибирующее влияние серотонина было обнаружено и на фоне активации секреции инсулина добавлением толбутамида или дибутирилциклического АМФ (Feldman, Lebovitz, 1970). Авторы предположи-

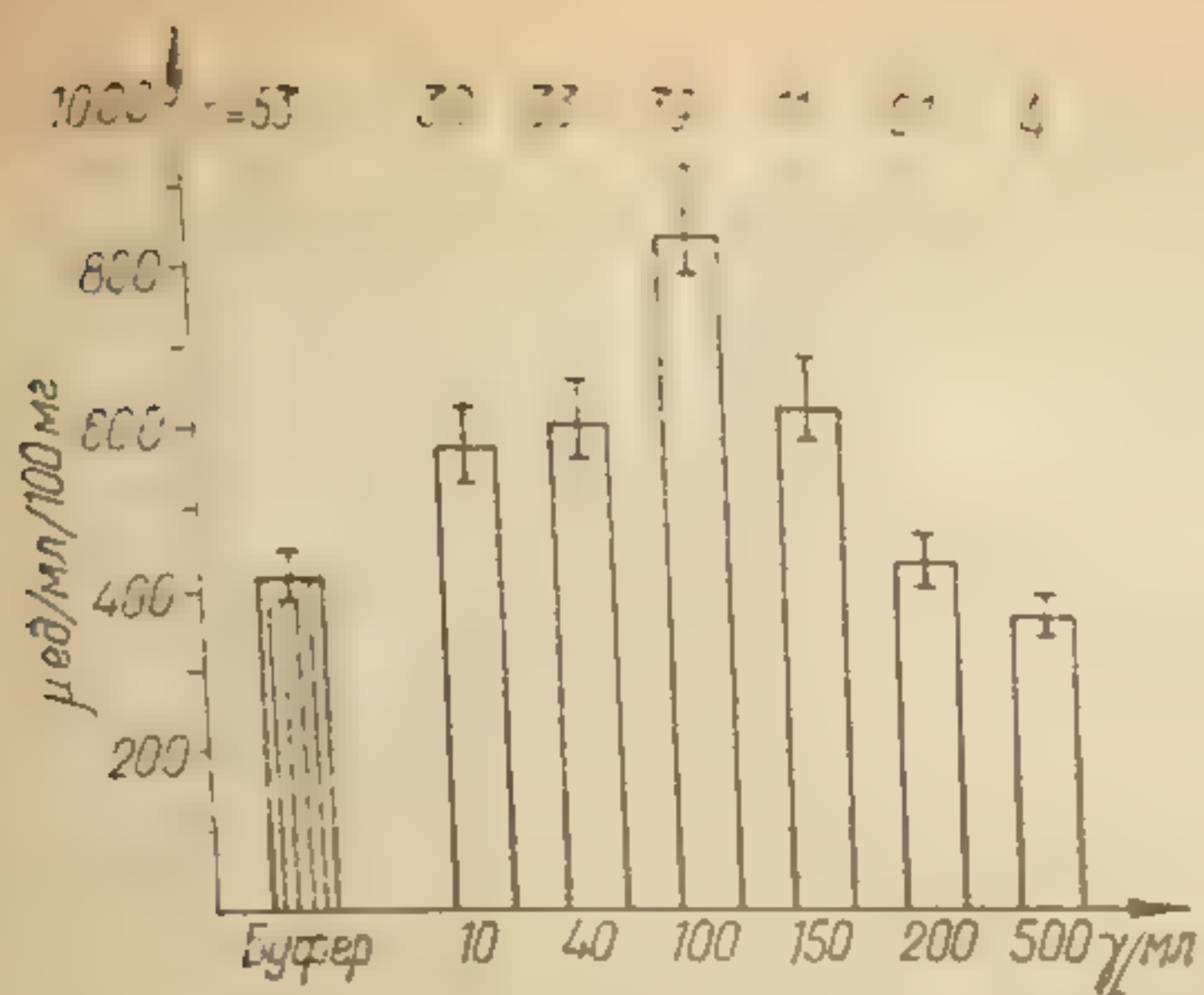


Рис. 31. Влияние различных концентраций серотонина на выделение инсулина из инкубируемой ткани поджелудочной железы кролика (по Telib и др., 1968).

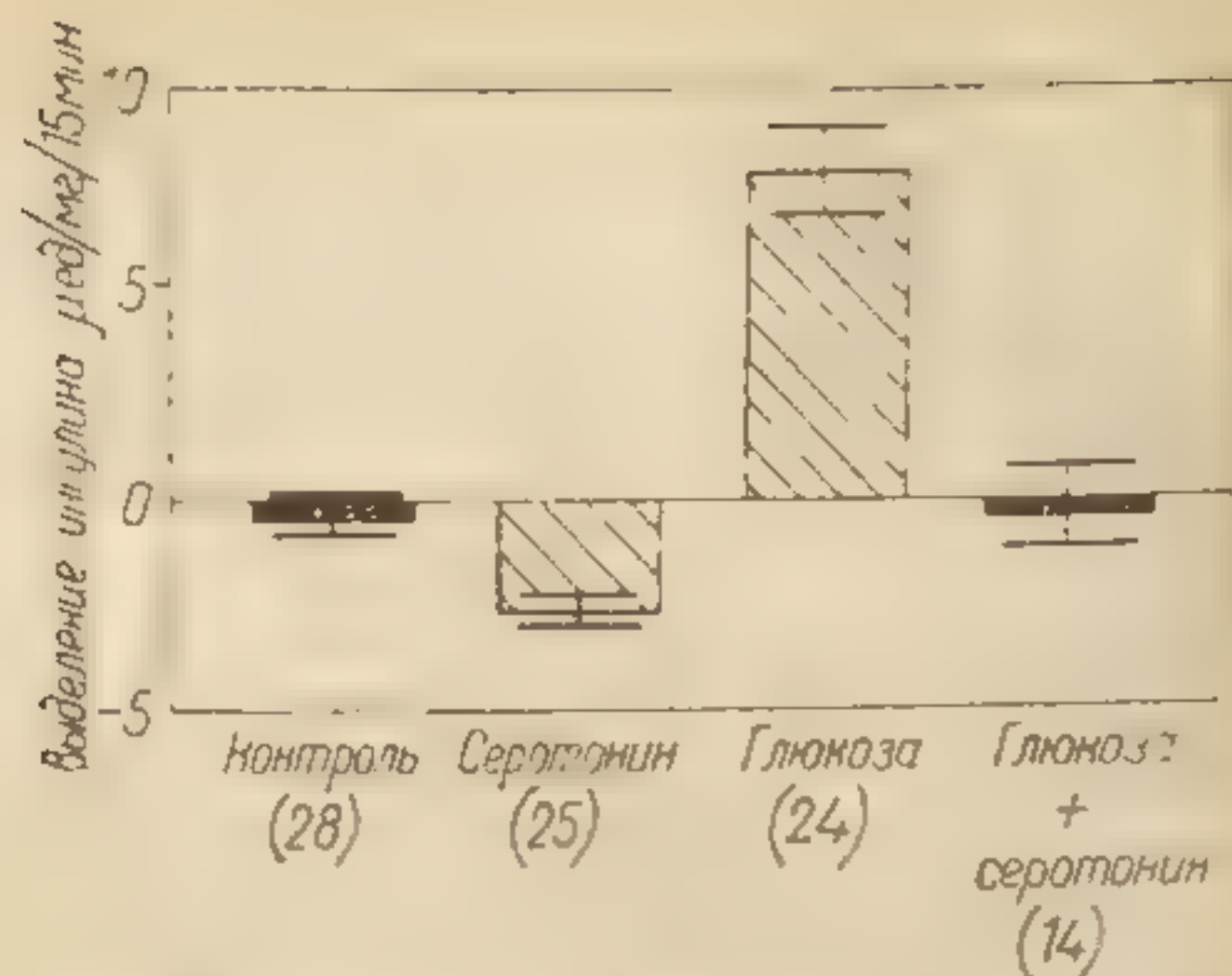


Рис. 32. Выделение инсулина из ткани поджелудочной железы золотистых хомячков ($M \pm m$). В скобках — количество опытов. Разница между контролем (ткань инкубировали в буферном растворе) и серотонином ($10^{-4}M$) достоверна ($P < 0,01$), так же как между контролем с добавлением 3 мг/мл глюкозы («глюкоза») и тем же раствором серотонина («глюкоза + серотонин») (по Feldman, Lebovitz, 1970).

ли существование определенной видовой специфичности в отношении характера влияния серотонина на секрецию инсулина. При инкубации ткани поджелудочной железы, взятой от мышей, в сходных условиях экспериментов серотонин в концентрации $5,8 \times 10^{-4} M$ (100 мкг/мл) не оказывал существенного влияния на базальную секрецию инсулина. В этой же концентрации не обнаружено также его влияния и на повышенную секрецию инсулина, вызванную добавлением в инкубационную среду 3 мг/мл глюкозы.

Однако другие исследователи получили результаты, свидетельствующие о возможности серотонина оказывать угнетающее влияние на секрецию инсулина у мышей. Так, обнаружено уменьшение стимулирующего влияния глюкозы (3 мг/мл) на выделение инсулина из изолированной культуры островков Лангерганса, взятой от тучных мышей с гипергликемией, которым предварительно вводили резерпин. Активирующий эффект глюкозы на секрецию инсулина совершенно не проявлялся, если глюкоза добавлялась к культуре изолированных островков поджелудочной железы, взятых от тучных мышей, которым вводили 5-окситриптофан и иналамид (Legnmark, 1971). Полагают, что 5-окситриптофан угнетает повышенную глюкозой секрецию инсулина, увеличивая запасы серотонина в секреторных гранулах В-клеток (Gylfe и др., 1973).

Постепенно у исследователей складывается мнение, что отсутствие ингибирующего влияния серотонина на секрецию инсулина поджелудочной железы мышей связано не с видовой специфичностью, как полагали ранее (Feldman, Lebovitz, 1970), а с неодинаковой чувствительностью к серотонину ткани поджелудочной железы у разных видов животных. Впоследствии эти авторы установили, что в то время, как у золотистых хомячков серотонин угнетает активи-

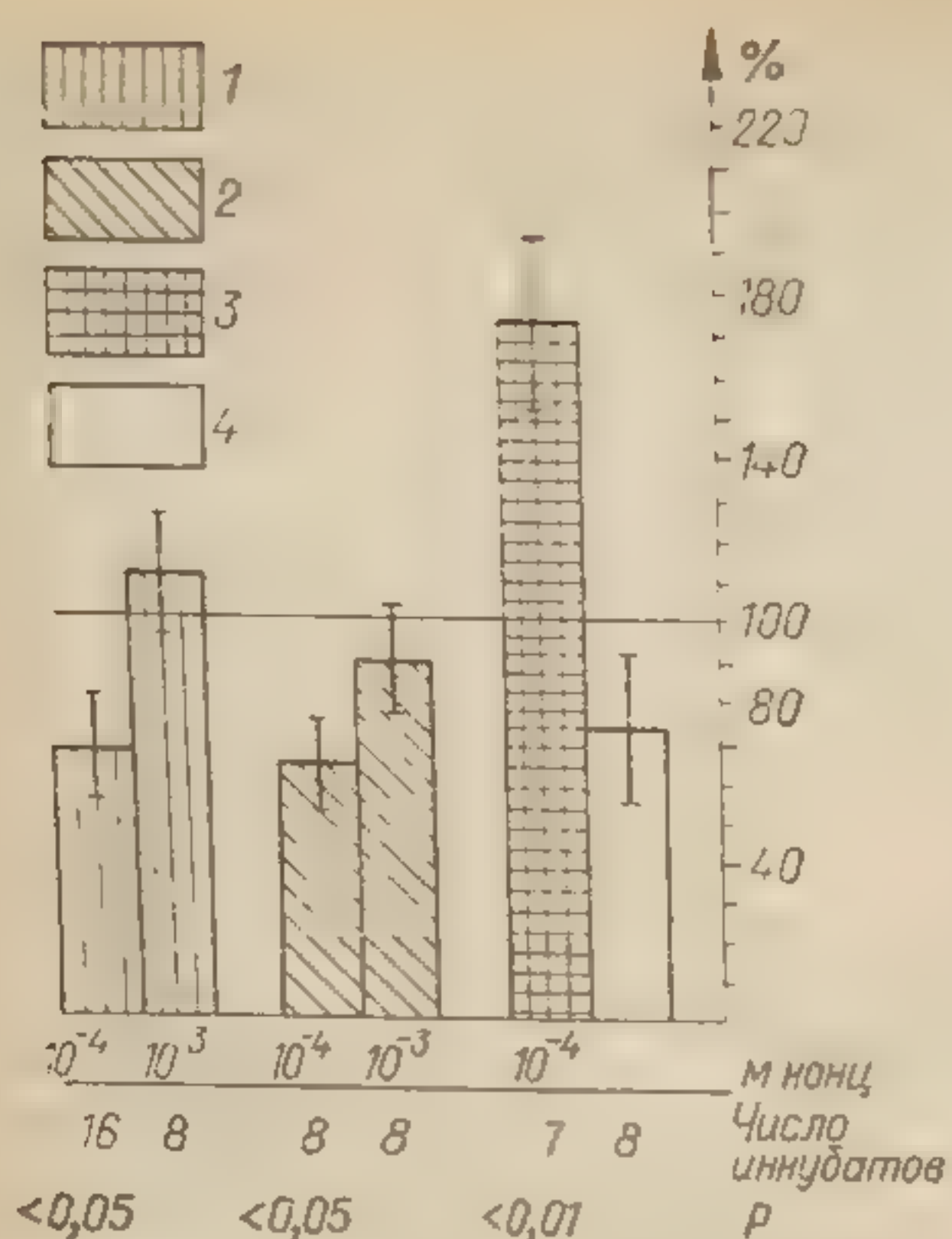


Рис. 33. Влияние различных концентраций серотонина (1), L-5-окситриптофана (2) и L-5-окситриптофана вместе с 10^{-4} М МК-485 (3) на выделение в инкубационную среду инсулина из ткани поджелудочной железы кролика в % к контролю \pm т. МК 485 (10^{-4} М) (4). Концентрация глюкозы в инкубационной среде — 3 мг/мл (по Tjälve, 1971).

предшественника, а стимулирующее — с 5-окситриптофаном, который действует как аминокислота.

Направленность влияния серотонина зависит также и от количества в инкубационной среде глюкозы. При концентрации глюкозы 3 мг/мл 5-окситриптофан и серотонин оказывают на секрецию инсулина ингибирующее действие. При концентрации глюкозы 0,6 мг/мл 5-окситриптофан проявляет небольшое стимулирующее действие. Следовательно, серотонин, образующийся из предшественника, угнетает секрецию инсулина при высокой концентрации глюкозы, стимулирующей секрецию инсулина, тогда как при низком ее содержании серотонин обладает небольшим активирующим действием (Tjälve, 1971). Такое заключение соответствует результатам опытов, проведенных на изолированных островках Лангерганса, взятых от тучных мышей с явлениями гипергликемии (Lernmark, 1971).

Стимулирующее действие глюкозы на секрецию инсулина в опытах *in vitro* снимается не только серотонином или его предшественником, но и добавлением в инкубационную среду ингибиторов моноаминоксидазы. Фенелзин и паргизин блокируют активирующий эффект глюкозы на секрецию инсулина тканью поджелудочной железы крыс (Aleyassine, Lee, 1971).

Предпринималась попытка доказать специфичность действия серотонина на секрецию инсулина изолированной поджелудочной

ропанную глюкозой секрецию инсулина в концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ М, у мышей и кроликов для проявления такого эффекта необходима гораздо более высокая (2×10^{-3} М) концентрация серотонина (Quickel и др., 1971).

Направленность действия серотонина на секрецию инсулина в опытах *in vitro* зависит от условий опыта и дозы амина. Добавление серотонина или его предшественника в инкубационную среду, где находилась ткань поджелудочной железы мышей, сопровождалось угнетающим эффектом при концентрации этих веществ 10^{-4} М. Более высокая концентрация (10^{-3} М) эффекта не вызывала. Когда же 5-окситриптофан вводился вместе с ингибитором декарбоксилазы ароматических аминокислот — МК-485, ингибирующий эффект сменялся на стимулирующий (Tjälve, 1971) (рис. 33). Автор полагает, что угнетающее влияние связано с серотонином как таковым, образующимся в поджелудочной железе из его

железой с помощью блокаторов серотониновых рецепторов. На ткани поджелудочной железы кролика было показано, что три антагониста серотонина с различной структурой и биологической активностью (метисергид, цинансерин и ципрогептадин) потенцировали на 300% секрецию в инкубационную среду инсулина, вызванную глюкозой. По мнению авторов, эти результаты свидетельствуют о том, что серотонин поджелудочной железы может играть роль в физиологических механизмах регуляции секреции инсулина (Feldman, Lebovitz, 1972).

Сходное с серотонином действие на секреторные процессы в β -клетках островков Лангерганса оказывает, видимо, и мелатонин. Недавно установлено, что добавление мелатонина к изолированной культуре островков Лангерганса, взятых от нормальных и тучных мышей с гипергликемией, сопровождается значительным угнетением активированной глюкозой секреции инсулина. Мелатонин оказывал ингибирующее влияние и на базальный уровень секреции инсулина кусочками поджелудочной железы (Bailey и др., 1974). Эти данные подтверждают более ранние наблюдения Чаба и Бараса (Csaba, Barath, 1971), которые обнаружили, что через 4 месяца после эпифизэктомии уровень сахара в крови достоверно понижен.

Результаты исследований на целостном организме

Первые доказательства связи серотонина с эндокриной функцией поджелудочной железы были получены в конце 50-х годов на собаках и носили косвенный характер. После введения серотонина не наступало или было незначительным повышение в крови уровня сахара. В то же время на фоне удаления у собак поджелудочных желез, те же дозы серотонина вызвали значительную гипергликемию (Sirek, 1957; West, 1958), которая блокировалась специфическим блокатором серотониновых рецепторов 2-бром- α -лизергиневой кислотой (Sirek и др., 1966). В последующих работах были получены прямые доказательства связи серотонина с инсулиновой функцией поджелудочной железы, хотя до сих пор остается недостаточно ясным, оказывает ли серотонин, содержащийся в зернистости В-клеток, влияние на базальную секрецию инсулина.

По данным Лундквиста с соавторами (Lundquist и др., 1971), у мышей действие серотонина на исходный уровень инсулина неустойчиво. К этому выводу привели опыты с введением предшественника серотонина и ингибиторов моноаминоксидазы. Большая доза 5-окситриптофана (0,26 мМ/кг) не оказывала влияния на базальный уровень инсулина. Отрицательные результаты были получены и в тех случаях, когда за 18 и за 2 ч до введения 5-окситриптофана дважды вводился иналамид (по 0,27 мМ/кг), хотя в этих условиях регистрировалась отчетливая гипогликемия. Сходные результаты были получены Лернмарком (Lernmark, 1971), который, применяя комбинированное введение 5-окситриптофана и иналамида, не об-

наружил какого-либо влияния серотонина на уровень инсулина в крови у мышей.

Однако введение пинамида с малой дозой 5-окситриптофана (0,03 мМ кг) значительно понижало исходное содержание инсулина в крови (Lundquist и др., 1971). Можно представить, что серотонин способен оказывать ингибирующее влияние на базальную секрецию инсулина, но такой характер влияния не проявляется после введения большой дозы его предшественника. Поскольку определенные аминокислоты способны активировать секрецию инсулина, авторы не исключают, что ингибирующий эффект серотонина может маскироваться инсулиногенным действием вводимого 5-окситриптофана. Может быть, именно это является одной из причин, которая способна объяснить бросающееся в глаза противоречие: гипергликемия после комбинированного введения ингибитора моноаминоксидазы и серотонина и гипогликемия после применения ингибитора моноаминоксидазы в сочетании с предшественником серотонина.

Опыты других исследователей, проведенные на мышах и кроликах, также свидетельствуют об ингибирующем действии серотонина на базальный уровень инсулина. Так, у мышей уже через 1,5 мин после внутривенного введения серотонина происходило падение в крови содержания инсулина (Aleyassine, Lee, 1971).

Недавно было показано, что хроническое введение крысам паргидина или мебаназина сопровождается падением в плазме исходного уровня инсулина, тогда как однократное введение этих ингибиторов моноаминоксидазы вызывает быстрое повышение уровня инсулина в крови (Frohman, 1971). Эти данные подтверждают опыты, в которых установлено, что пинамид повышает содержание инсулина в крови на 12,56 ед/мл (Gagliardino и др., 1970). Однако внутрибрюшинное введение другого ингибитора моноаминоксидазы — гидразина сульфата — сопровождалось у крыс падением в сыворотке крови концентрации инсулина, который определялся радиоиммунологически (Aleyassine, Lee, 1971). Таким образом, результаты опытов цитированных выше авторов о влиянии серотонина на базальный уровень в крови гормона В-клеток островков Лангерганса являются весьма противоречивыми и требуют дальнейшего уточнения.

Обнаружено, что изменение содержания моноаминов в В-клетках островков Лангерганса способно изменить процесс секреции инсулина, вызванный определенными его активаторами. Так, у мышей введение 5-окситриптофана сопровождается депонированием серотонина в В-клетках островков поджелудочной железы. Если 5-окситриптофан вводить на фоне повышенной секреции инсулина, вызванной производным сульфонилмочевины глибенкламидом или β-адреномиметиком изопропилнорадреналином, то уровень инсулина в крови падает. Сам по себе 5-окситриптофан угнетает в большей степени секрецию инсулина, повышенную глибенкламидом, и оказывает значительно меньшее влияние на секрецию, вызванную изопропилнорадреналином. Однако в комбинации с пинамидом предшественник серотонина полностью блокирует секрецию инсулина из-

пропилнора
де угнетает
и др.,
В то
щественного
козой. В та
сулина в к
1971).

Описан
влияние ука
дает во вре
вия на В-к
время показ
инсулина бо
инсулина в

То, что
шенную сер
влияет на п
зой, может п
и производи
ДОФА, в до
инсулина, в
му различ
ханизме дей

Вместе с
1971) об от
на выделени
результатам, п
опытах in v
стых хомяко
или изолиро
авторы обна
или его пре
инсулина в
ина на секр
на целостном
на сульфата
декстроза, в
инсулина (А
влияния сер
вало активаци
однократное
понижало ур
которым вво

Ингибир
дах: введение
бетом сопров
активировани
Пока еще
тиворечиям,
11 Е. В. Паумен

пропранолорадреналинового происхождения, но никогда тотально не угнетает секрецию гормона, вызванную глибенкламидом (Lundquist и др., 1971).

В то же время 5-окситриптофан не оказывает какого-либо существенного влияния на выделение инсулина, стимулированное глюкозой. В таких условиях 5-окситриптофан не изменяет уровня инсулина в крови и в комбинации с пинамидом (Lundquist и др., 1971).

Описанные результаты, а также тот факт, что стимулирующее влияние указанных выше активаторов секреции инсулина не совпадает во времени, наводят на мысль о разных механизмах их действия на В-клетки островков поджелудочной железы. В последнее время показано, что изопропранолорадреналин стимулирует выделение инсулина без активации лизосом, как это происходит при секреции инсулина в ответ на введение глибенкламида (Lundquist, 1971).

То, что предшественник серотонина оказывает влияние на повышенную секрецию инсулина, вызванную глибенкламидом и не влияет на повышенный уровень инсулина, активированного глюкозой, может наводить на мысль о различных путях влияния глюкозы и производного сульфонилмочевины на секрецию инсулина. Однако ДОФА, в дозе эквивалентной 5-окситриптофану, угнетает секрецию инсулина, вызванную как глюкозой, так и глибенкламидом. Поэтому различия в реакции скорее всего связаны с различиями в механизме действия применяемых моноаминов на секрецию инсулина.

Вместе с тем данные Лундквиста с соавторами (Lundquist и др., 1971) об отсутствии ингибирующего влияния 5-окситриптофана на выделение инсулина под действием глюкозы противоречат результатам, полученным уже упоминавшимися исследователями. В опытах *in vitro*, работая с тканью поджелудочной железы золотистых хомячков (Feldman, Lebovitz, 1970), кроликов (Tjälve, 1971) или изолированных островков Лангерганса мышей (Lernmark, 1971), авторы обнаружили отчетливое ингибирующее влияние серотонина или его предшественника на активированную глюкозой секрецию инсулина в инкубационную среду. Ингибирующее влияние серотонина на секрецию инсулина было также показано в экспериментах на целостном организме. Так, внутрибрюшинное введение гидразина сульфата голодным крысам, которым предварительно вводилась декстроза, вызывало значительное падение в крови содержания инсулина (Aleyassine, Lee, 1971). У кроликов после получасового введения серотонина в дозе 25 мкг/мл введение глюкозы не вызывало активацию секреции инсулина (Quickel и др., 1971). У мышей однократное внутривенное введение 0,25 мг серотонина достоверно понижало уровень инсулина в крови по сравнению с животными, которым вводили только глюкозу (табл. 26).

Ингибирующее действие серотонина обнаруживается и на людях: введение его антагониста метисергида больным сахарным диабетом сопровождалось повышением на 48% секреции инсулина, активированной глюкозой (Feldman, Lebovitz, 1972).

Пока еще трудно дать убедительное объяснение возникшим противоречиям, хотя такие попытки и предпринимались (Lundquist,

Таблица 26

Влияние серотонина на секрецию инсулина, вызванную введением глюкозы (по Quickel и др., 1971)

Вводимые вещества	Глюкоза в крови, $M \pm m$ мг/100 мл	Инсулин в плазме, $M \pm m$ мк ед/мл
Физиологический раствор(5)*	164 ± 11	$44 \pm 7,5$
Глюкоза (5)	382 ± 21	$99 \pm 16,0$
Глюкоза + серотонин (5) . .	350 ± 14	$36 \pm 2,2$

* Цифры в скобках — число животных.

1971). В лизосомах В-клеток островков Лангерганса присутствует фермент — кислая амилоглюкозидаза, которая участвует в процессах секреции инсулина, освобождая при определенной рН глюкозу из гликогена инсулинпродуцирующих клеток. Сдвиги во внутриклеточной среде (например, повреждение лизосом), по мнению Лундквиста (Lundquist, 1971), влияя на активность кислой амилоглюкозидазы, могут регулировать ингибирующее действие внутриклеточных аминов.

Таким образом, если суммировать имеющиеся данные, то можно выделить несколько весьма существенных и, по-видимому, твердо установленных фактов:

1. В поджелудочных железах самых разнообразных животных содержится серотонин и имеются ферментные системы для его синтеза и разрушения.

2. Локализуется серотонин как в клетках, осуществляющих внешнюю секрецию поджелудочной железы, так и в островках Лангерганса. В В-клетках поджелудочной железы морских свинок серотонин обнаружен в тех же самых гранулах, в которых депонируется инсулин.

3. Серотонин может влиять на секрецию инсулина и меняет уровень сахара в крови.

Последний пункт чрезвычайно важен в цепи доказательств функциональной роли серотонина. Но, к сожалению, в настоящее время уверенно, очевидно, можно констатировать лишь сам факт такого влияния. В отношении направленности эффектов серотонина — активирующий или ингибирующий, существуют слишком разноречивые сведения для определенного заключения. Некоторые причины такой противоречивости проясняются. Характер действия серотонина зависит от его концентрации, от функционального состояния поджелудочной железы — находится ли она в покое или активирована, причем в последнем случае еще важно, каким стимулятором. По-видимому, существует также зависимость действия серотонина от внутриклеточной рН, в первую очередь, в клетках островков Лангерганса.

ВЛИЯНИЕ СЕРОТОНИНА И МЕЛАТОНИНА НА ГОРМОН РОСТА, МЕЖУТОЧНУЮ ДОЛЮ ГИПОФИЗА И ГИПОТАЛАМО-НЕЙРОГИПОФИЗАРНУЮ СИСТЕМУ

ВЛИЯНИЕ ИНДОЛОВ НА ГОРМОН РОСТА

Прежде всего следует отметить, что изучение механизмов, связанных с регуляцией секреции гормона роста, затрудняется тем, что в отличие от других трофных гормонов гипофиза его действие слишком многообразно и он не оказывает специфического эффекта на какую-либо одну периферическую эндокринную железу. Поэтому применение биологических методов для его определения, например, измерение ширины эпифизарного хряща большеберцовой кости, которое широко используется для определения эффектов гормона роста, малоспецифично. Известно, что на этот процесс оказывают влияние и другие эндокринные железы (Pecile, Müller, 1967).

Появление чувствительного и специфического радиоиммунного метода определения соматотрофного гормона у человека, а затем и у крыс, было большим вкладом в дело изучения механизмов регуляции гормона роста. Однако, определяя с помощью этой методики гормон роста в крови и гипофизах крыс, исследователи вынуждены были констатировать большие колебания его базального уровня в плазме крови. Это является одной из причин противоречий в интерпретации экспериментальных данных (Schalch, Reichlin, 1966, цит. по Collu, Frascini, Visconti, Martini, 1972). Другая важная причина, способствующая путанице в представлениях о механизмах регуляции гормона роста у крыс, — несоответствие результатов, полученных с помощью биологических методов и радиоиммунного метода определения гормона роста (Garcia и др., 1968, цит. по Collu, Frascini, Visconti, Martini, 1972).

Именно совокупность указанных выше причин привела к тому, что у млекопитающих до сих пор участие серотонина в процессах роста изучено крайне недостаточно и имеющиеся сведения чаще всего отрывочны, а порой и противоречивы.

Более ранние данные обобщены в монографии Гараттини и Вальзелли (Garattini, Valzelli, 1965). Нужно сказать, что они весьма скудны и касаются, главным образом, сведений о действии серотонина на процессы роста некоторых опухолей животных и человека. Несмотря на немногочисленность данных, их анализ позволяет сделать определенный вывод: в тех случаях, когда исследователи обнаруживали действие серотонина, его эффект на рост, как правило, был активирующим. Действительно, в последние годы появился ряд работ, анализируя которые можно признать два факта. Во-первых, серотонин оказывает на секрецию гормона роста активирующее влияние,

во-вторых, это влияние, во всяком случае частично, осуществляется на уровне головного мозга.

На основании результатов лечения больных с повышенным уровнем серотонина в крови или блокирования его действия метисертидом Фельдман и Лебовиц (Feldman, Lebovitz, 1972) приходят к заключению, что серотонин способен стимулировать секрецию гормона роста. Дальнейшие доказательства были получены на добровольцах: прием внутрь 150 мг 5-окситриптофана вызывал значительное увеличение в плазме крови уровня соматотрофного гормона, который определяли радиоиммунным методом (Imura и др., 1973). Этим результатам соответствуют опыты на обезьянах. Внутривенное введение им предшественника серотонина (20—60 мг/кг) вызывало быстрое и значительное повышение в крови гормона роста (Jacoby и др., 1974). Аналогичные данные получены и на крысах. Если же последним вместе с 5-окситриптофаном вводили антагонист серотонина (дипрогептадин), активирующий эффект предшественника серотонина не проявлялся (Smyth, Lazarus, 1973). Авторы делают вывод, что серотонин у крыс является сильным активатором секреции гормона роста и полагают, что это действие обусловлено повышением уровня серотонина в головном мозге. Такое предположение не лишено оснований, хотя в настоящее время рано еще говорить о более конкретной локализации места действия серотонина.

Об участии центральной нервной системы в активирующем эффекте этого амина на выделение из гипофиза гормона роста свидетельствуют результаты исследований Коллу с соавторами (Collu, Fraschini, Martini, 1972; Collu, Fraschini, Visconti, Martini, 1972).

Авторы проводили опыты на самцах крыс, которые находились под уретановым наркозом. По мнению этих исследователей, такая предварительная манипуляция выравнивает имеющиеся большие колебания базального уровня гормона роста и понижает его среднее значение в плазме крови у крыс. Так, у интактных животных колебания в крови уровня гормона роста, определяемого радиоиммунным методом, составляли 15—200 нг/мл (в среднем $78,3 \pm 21,5$ нг/мл). В то же время под уретановым наркозом колебания были значительно меньшими: при взятии крови из яремной вены или после декапитации $9,3 \pm 0,6$ нг/мл и $10,4 \pm 0,5$ нг/мл соответственно. В таких условиях вводили в боковой желудочек головного мозга по 1 мкг серотонина (в пересчете на основание). Оказалось, что этой дозы вполне достаточно, чтобы вызвать в крови повышение уровня соматотрофного гормона. Уже через 10 мин его содержание достигало максимального, превышая в 2,5 раза базальный уровень. Через 30 мин концентрация гормона роста в крови возвращалась к исходной. Предварительно введение 50 мкг феноксibenзамина, который способен блокировать наряду с α -адренорецепторами, триптаминовые рецепторы, предотвращало активирующее действие серотонина. Коллу с соавторами (Collu, Fraschini, Visconti, Martini, 1972) приходят к заключению, что серотонинэргические пути головного мозга осуществляют через себирательная дегенерация этих путей с помощью вводимого 5,6-ди-

окситриптамина вызывает торможение роста тела и мозга, что частично связывают со специфическим понижением синтеза и (или) секреции соматотрофного гормона (Collu и др., 1974).

Вместе с тем в механизме действия серотонина головного мозга на секрецию из аденогипофиза гормона роста многое еще остается непонятным. Например, известно, что на фоне полной изоляции медиально-базального гипоталамуса уровень в нем серотонина понижается по крайней мере вдвое (Науменко и др., 1972; Ророва и др., 1972; Weiner, 1973). Казалось бы в таких условиях содержание гормона роста в плазме, крови должно быть пониженным по сравнению с животными, имеющими интактный гипоталамус. Однако, через 7—11 недель после полной изоляции медиально-базального гипоталамуса уровень гормона роста в плазме крови был в шесть раз выше, чем у неоперированных крыс (Mitchell и др., 1973).

В противоположность серотонину мелатонин, как полагают, оказывает на секрецию гормона роста не активирующее, а ингибирующее влияние. Такое заключение сделано на основании, главным образом, работ, в которых достаточно четко показано угнетающее влияние эпифиза на секрецию гормона роста. Эти данные получены с помощью как биологического, так и радиоиммунного метода оценки состояния соматотрофной функции аденогипофиза.

Уже давно были основания полагать, что в эпифизе существует активное начало, которое сдерживает рост животных и человека. Наблюдения за детьми с такими опухолями, как глиома или тератома, разрушавшими ткань шишковидной железы, показали, что у таких больных наступает преждевременное половое созревание. Эти данные наводили на мысль о присутствии в эпифизе действующего начала, ингибирующего рост и развитие организма (Kitay, Altschule, 1954; Cohen и др., 1964). Сходные выводы были сделаны и после экспериментов на животных. Так, крысы с удаленными эпифизами, которым трансплантировали карциному Валкера 256, живут более короткое время и у них имеется больше метастазов опухоли, чем у животных с интактными эпифизами (Rodin, 1963). Сходные результаты получены на хомяках с опухолями типа меланом (Das Gupta, Terz, 1967).

Об ингибирующем влиянии эпифиза на рост свидетельствует и ряд работ, в которых этот вопрос выяснялся с помощью изменений условий фотопериодизма или ослепления животных. Эти работы начались еще в 40-х годах (Browman, 1940) и продолжаются по сей день (Reichlin, 1966; Sorrentino, Schalch, 1970; Sorrentino и др., 1971б, в, г; Osman и др., 1972; Relkin, 1972г; Чазов и др., 1974).

Если крыс поместить на длительное время в темноту или ослепить их, то рост животных задерживается (Reichlin, 1966). Этот феномен был далее подробно изучен (Sorrentino, Schalch, 1970; Sorrentino и др., 1971б, в, г). Было обнаружено, что удаление глаз в 25-дневном возрасте у самцов крыс сопровождается после полового, созревания задержкой прироста веса тела, роста большеберцовой кости и хвоста. Если же наряду с энуклеацией глаз удалить эпифиз, изменений подобного рода не наступает. Радиоиммунное определение

в гипофизе гормона роста показало, что его содержание у слепых крыс с интактным эпифизом было значительно ниже, чем у слепых пинеалэктомированных животных. Такая же тенденция наблюдалась и в уровне соматотрофного гормона в плазме крови, хотя из-за больших индивидуальных колебаний разница была недостоверной.

Задержка роста органов, используемая в качестве показателя состояния соматотрофной функции гипофиза, как и определение содержания гормона роста радиоиммунным методом, показали, что влияние эпифиза усиливается двумя факторами: удалением обонятельных луковиц, и тем самым блокадой функции обоняния, и комбинацией слепоты с недоеданием. В то же время эпифизэктомия снимала все угнетающие эффекты на содержание соматотрофного гормона в гипофизе и рост животных. Авторы делают вывод о важной роли эпифиза в регуляции синтеза и секреции гормона роста.

Сходные результаты наблюдались и в том случае, если неполовозрелых крыс помещали в условия постоянной темноты. При этом происходило падение содержания гормона роста в гипофизе и в плазме крови по сравнению с животными, находившимися на обычном световом режиме или при постоянном освещении. На фоне эпифизэктомии ингибирующее влияние не проявлялось (Relkin, 1972г). Сходные данные получены и другими исследователями (Чазов и др., 1974).

Релкин (Relkin, 1972г) полагает, что усиление функции эпифиза в темноте, вероятно, угнетает в гипоталамусе секрецию рилизинг-фактора, действующего на гормон роста в гипофизе, повышая тем самым его синтез и выделение.

Нужно отметить, что как помещение животных в темноту (Relkin, 1972г), так и их ослепление (Sorrentino и др., 1971б, в, г), кроме задержки прироста веса тела, длины хвоста и понижения содержания соматотрофного гормона в гипофизе и в плазме крови, сопровождается задержкой роста половых и добавочных желез. Однако эффекты, вызываемые эпифизом на процессы роста и на развитие гонад, осуществляются, видимо, разными механизмами. Свидетельством этому являются опыты на неполовозрелых самках крыс (Osman и др., 1972). Как и в экспериментах предыдущих исследователей, помещение самок крыс в темноту сопровождалось субнормальным увеличением веса тела, яичников и в некоторых случаях задержкой открытия влагалища. Эти эффекты не наблюдались после пинеалэктомии. У животных в условиях обычного лабораторного освещения ограничение до 75% потребления пищи по сравнению с контролем вызывало значительную задержку открытия влагалища: разница с контрольными крысами составляла пять дней. В то же время вес животных в день открытия влагалища и вес тела и яичников в первую фазу метаэструса мало нарушались недоеданием. В другой серии опытов авторы анализировали взаимосвязь спонтанного прироста веса тела, веса яичников и времени открытия влагалища. Оказалось, что открытие влагалища задерживалось у крыс с наименьшим приростом веса тела. Однако у таких животных к моменту полового созревания (к первому метаэструсу) не наблюдалось задержки абсолютного или относительного веса яичников. Совокупность по-

лученных данных побудила этих исследователей прийти к выводу, что антигонадотрофное и антисоматотрофное влияние эпифиза осуществляются различными механизмами.

По-видимому, угнетающее действие эпифиза на соматотрофную функцию гипофиза осуществляется через мелатонин. Косвенно об этом свидетельствуют наблюдения за суточными колебаниями содержания в адепогипофизе крыс гормона роста (Muller и др., 1970). Оно было максимальным в 18—21 ч, т. е. тогда, когда при обычном 14-часовом периоде освещения содержание мелатонина в эпифизе низкое. Более прямые доказательства получены в работе Старра (Starr, 1970, цит. по Smyth, Lazarus, 1973), который сообщил, что у больных раком уровень гормона роста в сыворотке крови понижался после того, как им вводили мелатонин.

Уместно отметить, что мало работ, в которых бы изучался эффект самого мелатонина на процессы синтеза и секреции гормона роста. До настоящего времени механизм его ингибирующего влияния не известен. Пока еще нельзя отвергнуть возможность действия непосредственно на гипофизарном уровне, так как показано, что периферически введенный кошке мелатонин способен накапливаться в гипофизах (Wurtman и др., 1968). С другой стороны, Смит и Лазарус (Smyth, Lazarus, 1973) считают, что ингибирующее действие мелатонина связано с его первичным влиянием на серотониновые механизмы головного мозга. Они полагают, что мелатонин, являясь О-метилированным производным серотонина, может влиять по типу конкурентного действия на уровне серотониновых рецепторов гипоталамуса. К такому предположению авторы пришли, обнаружив, что при введении 5-окситриптофана вместе с антагонистом серотонина — ципрогептадином или с мелатонином активирующий эффект предшественника серотонина на гормон роста не проявляется (табл. 27). Естественно, для доказательства этого предположения необходимы дальнейшие исследования.

Кроме мелатонина в эпифизе, очевидно, имеются и другие активные вещества, влияющие на гормон роста. Так, недавно обнаружено, что через 30 минут после введения крысам безбелкового экстракта эпифиза крупного рогатого скота происходит снижение содержания в гипофизе соматотрофного гормона на 25%. В дальнейшем эту смесь

Т а б л и ц а 27

Стимуляция и блокирование секреции гормона роста крыс (по Smyth, Lazarus, 1973)

Группа животных	Контроль (растворитель)	5-окситриптофан	5-окситриптофан + мелатонин	5-окситриптофан + ципрогептадин
Число животных	10	14	13	6
Уровень гормона роста в сыворотке, нг/мл ⁻¹	7,4 ± 0,68	101,1 ± 14,5	5,9 ± 2,12	4,2 ± 1,83
Различие с контролем	—	P < 0,0005	Недостаточно	P < 0,05
Различие с группой 5-окситриптофана	P < 0,0005	—	P < 0,0005	P < 0,0005

полипептидов удалось разделить на шесть фракций и okaza. . . что три из них достоверно понижают в гипофизе содержание гормона роста (Грачев, Усанова, 1974).

ВЛИЯНИЕ НА МЕЛАНОЦИТОСТИМУЛИРУЮЩИЙ ГОРМОН

О действии мелатонина и, особенно, серотонина на функцию межуточной доли гипофиза у млекопитающих известно мало. Проблема осложняется тем, что роль самой межуточной доли гипофиза и ее регуляция у высших позвоночных представляется не совсем ясной.

Нам не встретились данные о роли серотонина в регуляции функции межуточной доли гипофиза. Имеется лишь упоминание (Rodriguez, 1972) о личном сообщении Пьецци (Piezzi), что в культуре ткани клетки межуточной доли продуцируют не только меланоцитостимулирующий гормон, но и серотонин.

Что же касается мелатонина, то известно, что у низших позвоночных он действует на периферии. Например, у амфибий мелатонин вызывает агрегацию гранул меланина в меланофорах кожи, действуя тем самым как «меланиносветляющая» субстанция (Lerner и др., 1958). В то же время мелатонин в физиологических условиях не оказывает влияния непосредственно на меланоциты млекопитающих (McGuire, Möller, 1966).

Об участии мелатонина в регуляции секреции и, видимо, синтеза меланоцитостимулирующего гормона у высших позвоночных свидетельствуют работы, выполненные в лаборатории Шэлли (Schally). В этих исследованиях с помощью изменения условия фотопериодизма, удаления эпифизов или введения самого мелатонина достаточно убедительно, на наш взгляд, доказывалось влияние мелатонина на функцию межуточной доли гипофиза.

В одной из работ эти авторы (Kastin, Redding, Schally, 1967) удаляли эпифизы у трех- и девятинедельных самок крыс. Животных декапитировали через разные сроки после операции и в гипофизах определяли содержание меланоцитостимулирующего гормона. Оказалось, что его уровень на фоне эпифизэктомии значительно повышался: у неполовозрелых крыс это увеличение достигало 88%, а у взрослых животных колебалось от 54 до 146%. Однако отмеченное повышение было временным. Оно исчезало у трехнедельных крыс уже через несколько дней, а у взрослых — через месяц после удаления эпифизов. Авторы полагают, что у неполовозрелых животных компенсаторные механизмы включаются быстрее, и поэтому физиологическое равновесие в содержании гормона межуточной доли гипофиза наступает раньше.

Поскольку эпифизэктомия лишает организм мелатонина, а, по мнению этих исследователей, повышение содержания меланоцитостимулирующего гормона в гипофизе было связано именно с отсутствием эпифизарного гормона, следовало ожидать, что изменения в концентрации гормона межуточной доли гипофиза наступят и в тех случаях, когда будут изменены условия фотопериодизма, при которых

содержатся животные. Действительно, оказалось, что если крысы находились в условиях постоянного освещения, то это сопровождалось таким же влиянием на уровень гормона в межучной доле гипофиза, как и эпифизэктомия: происходило увеличение уровня этого гормона. Причем повышение содержания в межучной доле меланоцитостимулирующего гормона наступало очень быстро, уже через несколько часов, и продолжало оставаться высоким не менее недели. Если же крысы, находившиеся на свету, помещались в темноту, то уже через 8—16 ч уровень меланоцитостимулирующего гормона в гипофизе снижался. Предварительное удаление у таких животных эпифизов блокировало это снижение уровня гормона в межучной доле. Авторы полагают, что темнота осуществляет свой активирующий эффект через мелатонин, хотя и не исключают возможного участия в этом процессе и других соединений эпифиза (Kastin, Schally и др., 1967).

Непосредственное участие мелатонина в активирующем эффекте на секрецию меланоцитостимулирующего гормона из межучной доли гипофиза показано и при введении крысам самого метоксинидола. После введения крысам мелатонина наблюдали падение в гипофизе содержания меланоцитостимулирующего гормона на 831 ЕД/мг ткани по сравнению с контрольными животными (Kastin, Schally, 1967).

Полученным данным соответствуют интересные результаты исследований на короткохвостых ласках, в которых изучалось влияние мелатонина на сезонные изменения цвета волосяного покрова, линьки и состояния семенников (Rust, Meyer, 1969). У ласок в весенне-летний период окраска меха коричневая, которая сменяется с наступлением холодов белой. Весной у животных с коричневым цветом меха на спине выщипывали волосяной покров, а под кожу раз в неделю имплантировали кристаллики мелатонина в пчелином воске. Через 3 дня мех отрастал, но его цвет становился белым. Параллельно авторы отмечали регрессивные изменения семенников. Другая серия опытов проведена в аналогичных условиях, но в середине декабря, когда цвет меха у ласок был белый. Через 60 дней у контрольных животных окраска волос менялась на коричневую, тогда как у особей с имплантированным мелатонином мех оставался белым. В третьей серии опытов в ноябре ласкам проводили аутотрансплантацию гипофиза под капсулу почки и на таком фоне вводили мелатонин. Оказалось, что, если животные имели коричневый мех, цвет его не менялся. Если же их мех был белого цвета, то после опыта он становился коричневым (табл. 28). Последние эксперименты дали авторам основание для заключения, что мелатонин оказывает влияние на меланоцитостимулирующий гормон не путем непосредственного действия на гипофиз, а через центральную нервную систему. Авторы считают, что мелатонин принимает участие в нервных и эндокринных механизмах, которые регулируют линьку, рост белого зимнего меха и репродуктивные органы у ласок.

Какие отделы центральной нервной системы участвуют в регуляции функции межучной доли у млекопитающих, точно не известно. Однако есть веские основания считать, что действие гормона

Таблица 28

Влияние мелатонина на цвет волос, линьку и размеры семенников у короткохвостых ласок * (по Rust, Meyer, 1969)

Группа животных	Число животных	Цвет волос		Линька (число) животных	Размеры семенников (стадии регрессии**)	
		перед опытом	после опыта		перед опытом	после опыта
Опытная	9	Коричневый	Белый	9	2—3	1
Контрольная	6	Коричневый	Коричневый	0	2—3	2—3
Опытная	6	Белый	Белый	6	1	1
Контрольная	5	Белый	Коричневый	5	1	3—4
Опытная	3	Коричневый	Коричневый	3***	2—3	1
Опытная	4	Белый	Коричневый	4***	1	1

* 1-й группе имплантировали по 1 мг мелатонина в 25 мг пчелиного воска раз в неделю в течение трех недель. Контрольным животным подсаживали только пчелиный воск. 2-я группа была аналогична 1-й, за исключением того, что имплантация продолжалась четыре недели. 3-й группе делали аутотрансплантацию гипофизов под капсулу почек, а под кожу имплантировали раз в неделю по 1 мг мелатонина в 25 мг пчелиного воска в течение 5 недель. Контроля для 3-й группы не было.

** Определяли пальпацией.

*** Линька наступала после аутотрансплантации гипофизов под капсулу почек.

эпифиза осуществляется на гипоталамическом уровне, где мелатонин способен взаимодействовать с гипоталамическим фактором, ингибирующим секрецию меланоцитостимулирующего гормона гипофиза (Kastin и др., 1967). Такое предположение поддерживается исследованиями, в которых установлено, что радиоактивный гипоталамический фактор, ингибирующий секрецию гормона межучной доли гипофиза, способен, как это показано и для самого меланоцитостимулирующего гормона, накапливаться после его введения в эпифизе (Kastin, Viosca и др., 1972).

Тесные связи между эпифизом и системой гипоталамус — межучная доля гипофиза подтверждаются исследованиями Кастина с соавторами (Kastin, Viosca и др., 1972). Они установили, что у крыс даже через 6 месяцев после гипофизэктомии в крови обнаруживается «осветляющая меланоциты» субстанция. Об этом судили по просветлению темной кожи лягушек с разрушенным гипоталамусом, которым вводили плазму крови от гипофизэктомизированных крыс. Эффект осветления кожи лягушек можно сильно ослабить дополнительным разрушением у крыс гипоталамуса или эпифиза. Авторы приходят к выводу, что в плазме крови гипофизэктомизированных крыс присутствует в повышенном количестве как гипоталамический фактор, ингибирующий секрецию меланоцитостимулирующего гормона между-

точной долей гипофиза, так и мелатонин. Эти выводы подкрепляются и другими экспериментальными данными (Kastin, Viosca и др., 1972).

Прежде всего, применяя методику тонкослойной хроматографии, они установили, что из сыворотки крови гипофизэктомированных крыс можно выделить два пятна, соответствующих наносимым стандартам меланоцитингибирующего гипоталамического фактора и мелатонина. В сыворотке крови гипофизэктомированных крыс, у которых дополнительно разрушали гипоталамус, на хроматограмме отсутствовало пятно, соответствующее гипоталамическому фактору, угнетающему секрецию гормона межучной доли гипофиза, а в сыворотке крови таких же гипофизэктомированных крыс, но с удаленным эпифизом, на хроматограммах не было пятна, соответствующего мелатонину.

Введение внутрибрюшинно 1 мг/кг мелатонина или эпифизарного экстракта вызвало значительное повышение «осветляющей меланоциты» активности плазмы крови крыс с интактными или удаленными гипофизами или эпифизами. Если же такую плазму трижды промыть хлороформом, эта активность полностью исчезала, так как хлороформ экстрагирует мелатонин, оставляя в плазме неизменным содержание фактора, ингибирующего меланоцитостимулирующий гормон межучной доли гипофиза. Сходные результаты авторы получили и при экстракции хлороформом плазмы гипофизэктомированных крыс, которым мелатонин не вводили. Интересно отметить, что если гипофизэктомированных крыс перед декапитацией содержать в течение 2 — 3 дней в темноте, свойство плазмы осветлять кожу лягушек с разрушенным гипоталамусом усиливается.

Способность мелатонина осветлять кожу лягушек, видимо, специфична: введение его предшественников или дериватов влияния не оказывало. Были исследованы и оказались неэффективны после внутрибрюшинного введения гипофизэктомированным и пинеалэктомированным крысам следующие вещества (в дозе около 500 мкг): 5-метокситриптофол, N-ацетилсеротонин, серотонин, щавелевокислый серотонин, солянокислый триптамин и N-N-диэтилтриптамин. У таких животных введение дофамина, адреналина, норадреналина или α -метилтирозина также не сопровождалось каким-либо значительным эффектом на осветляющую меланоциты активность плазмы.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о тесных взаимоотношениях между мелатонином эпифиза и функцией межучной доли гипофиза. Эти взаимоотношения осуществляются в первую очередь, видимо, на гипоталамическом уровне.

ГИПОТАЛАМО-НЕЙРОГИПОФИЗАРНАЯ СИСТЕМА

Пожалуй, из всех влияний на эндокринные функции менее всего известно действие серотонина и мелатонина на гипоталамо-нейрогипофизарную систему.

Антидиуретический эффект серотонина известен (Garattini, Valzelli, 1965; Erspamer, 1966). Частично это связано с его действием на

почки. Однако есть основание считать, что антидиуретическое действие серотонина зависит также и от его влияния на гипоталамо-нейро-гипофизарную систему. Косвенно об этом свидетельствуют данные о возможности резерпина стимулировать секрецию антидиуретического гормона у крыс и морских свинок (Gaunt и др., 1954). Более прямые доказательства получены исследователями, изучавшими состояние нейрогипофиза и крупноклеточных нейросекреторных гипоталамических ядер (Kivalo и др., 1958; Kivalo, Rinne, 1959). Они обнаружили, что введение серотонина крысам сопровождается снижением в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса нейросекреторного материала. Серотонин, кроме того, понижал содержание нейросекреторных гранул по ходу гипоталамо-нейро-гипофизарного тракта, а также количество нейросекрета в задней доле гипофиза. Авторы приходят к выводу, что антидиуретическое действие серотонина связано, по крайней мере, частично, с усилением секреции из задней доли гипофиза антидиуретического гормона.

Еще в 1961 г. Ароном с соавторами (Aron и др.) было показано, что введение intactным крысам водного экстракта эпифиза вызывает появление в паравентрикулярных гипоталамических ядрах ряда гистологически выявляемых признаков, свидетельствующих об их активации. С этими выводами совпадают результаты более поздних исследований, проводившихся на самцах (Vries, Ariëns Kappers, 1971) и самках (Vries, 1972a) крыс, у которых после эпифизэктомии изучалось состояние крупноклеточных (главным образом, супраоптических) нейросекреторных ядер гипоталамуса. Для количественной оценки их функции авторы измеряли в этих ядрах активность тиамины дифосфатфосфогидролазы, специфического фермента клеточного аппарата Гольджи. Они установили, что через 2—6 недель после удаления эпифизов происходило понижение нейросекреторной активности как в супраоптических, так и в паравентрикулярных гипоталамических ядрах.

Полученным результатам соответствуют опыты, в которых ингибирующее влияние пинеалэктомии снималось имплантацией в гипоталамус кусочков ткани, взятой из эпифизов крыс того же помета (Vries, 1972b). Это действие ткани шишковидной железы было специфичным, так как аналогичная имплантация кусочков мозжечка не обладала таким эффектом. Однако действие имплантатов эпифиза оказалось весьма своеобразным: повышение нейросекреторной активности в супраоптическом ядре было отмечено только на той стороне мозга, куда вводилась эпифизарная ткань, и эта активность в нейросекреторном гипоталамическом ядре оказывалась тем выше, чем ближе к клеткам этого ядра располагался имплантат. Автор считает полученные данные доказательством прямого действия эпифизарной ткани на супраоптические ядра путем проникновения диффузией действующего вещества эпифиза непосредственно в ткань гипоталамуса.

Хотя физиологический смысл этих опытов нам представляется малопонятным, тем не менее, они подтверждают возможность активирующего действия эпифиза на нейросекреторную систему крупно-

клеточных ядер гипоталамуса. Видимо, определенную роль играет мелатонин, о чем говорят другие эксперименты того же исследователя (Vries, 19726). Уже через три дня после начала введения по 10 мкг мелатонина под кожу эпифизэктомированных крыс ингибирующее влияние эпифизэктомии полностью исчезало и нейросекреторная активность крупноклеточных ядер восстанавливалась. Несколько меньший эффект в аналогичных условиях оказывал 5-метокситриптофол.

Следует отметить, что имеются и противоположные данные о влиянии мелатонина на гипоталамо-нейрогипофизарную нейросекреторную систему. После подкожного введения по 150 мкг мелатонина в течение 6 дней супраоптические ядра, как и нейрогипофизы, переполнялись нейросекретом. Одновременно в клеточных телах паравентрикулярных нейронов появлялись в большом количестве мелкие нуклеолы (Milne, 1968). Эти морфологические признаки свидетельствовали о повышении нейросекреторной активности и, по мнению автора, говорили об ингибирующем действии мелатонина как на продукцию нейросекреторного материала в гипоталамических ядрах, так и на его выделение из нейрогипофиза. Недавно показано, что у крыс удаление эпифиза или верхних шейных ганглиев сопровождается повышением поглощения меченого эстрадиола нейрогипофизом, тогда как введение мелатонина ослабляет этот процесс (Petroza Garcia и др., 1974).

Таким образом, приведенные факты дают основание предполагать связь между функцией гипоталамо-нейрогипофизарной системы и биогенными аминами — серотонином и мелатонином. Однако выяснение механизмов их взаимоотношений потребует дальнейших усилий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении уже четверти века серотонин находится в центре внимания исследователей. Высокий интерес, проявляемый к этому биогенному амину объясняется рядом причин: чрезвычайно широким диапазоном его распространения в природе, значительным содержанием в органах и тканях всех млекопитающих. Тем, что серотонин относится к числу немногих высоко биологически активных веществ, роль которых в передаче нервных импульсов в головном мозге можно считать доказанной. И, наконец, для эндокринологов интерес к серотонину увеличивается еще и потому, что он является предшественником в биологическом синтезе гормона эпифиза мелатонина.

В настоящее время накопилось много данных о влиянии серотонина и мелатонина на железы внутренней секреции. Эти данные, неоднородные как по объему информации, касающейся отдельных эндокринных желез, так и по ее интерпретации, тем не менее позволяют сделать основное заключение: серотонин и мелатонин участвуют в регуляции желез внутренней секреции. Они влияют на функцию гипофизарно-надпочечниковой, гипофизарно-половой и гипоталамо-нейрогипофизарной системы, действуют на секрецию гормона роста и гормона межуточной доли гипофиза, изменяют активность щитовидной и поджелудочной желез.

Однако роль серотонина и мелатонина и пути, которыми они действуют на эти железы, различны. В отличие от мелатонина, единственным местом образования которого является эпифиз, а ролью — роль гормона, участие серотонина в регуляции эндокринных систем более многообразно. Это связано, в частности, с тем, что серотонин содержится во многих органах и тканях, и в зависимости от локализации характер его действия может быть различным.

В организме можно выделить три источника серотонина: головной мозг, периферические ткани и органы, кроме желез внутренней секреции, и, наконец, некоторые эндокринные железы. Мы имеем в виду, главным образом, эпифиз, щитовидную, поджелудочную и половые железы. Пути влияния серотонина, образуемого этими источниками, неодинаковы по отношению к разным эндокринным системам, и теоретически можно представить себе следующие возможности (рис. 34):

1. Непосредственно центральное действие в качестве медиатора, стимулирующего выделение соответствующего рилизинг (или

ингибирующего) фактора в гипоталамусе, или модулятора, влияющего на эффект медиатора.

Возможность такой роли обусловлена рядом особенностей серотонина. Он содержится в различных образованиях головного мозга вместе с ферментами, участвующими в его синтезе и разрушении, причем в наибольших количествах в области синапсов. В головном мозге имеются нейроны, специфически реагирующие на серотонин. Очень важно, что гипоталамус — центральный регулятор эндокринных функций и место переключения нервных импульсов на гуморальные начала, относится к числу областей, содержащих наиболее высокие концентрации серотонина и значительное число реагирующих на него хеморецепторов.

2. Для некоторых желез не исключена возможность парагипофизарного пути влияния серотонина, когда стимуляция серотониновых рецепторов головного мозга ведет к изменению активности не гипоталамо-гипофизарного пути, а идущих через спинной мозг к соответствующей железе нисходящих нервных путей.

3. Поскольку в некоторых эндокринных органах присутствует не только серотонин, но и ферментные системы, катализирующие его синтез и разрушение, то именно этот серотонин в качестве тканевого биологически активного вещества может влиять на гормональную функцию железы.

4. Серотонин, синтезируемый в периферических органах и тканях, способен оказывать влияние на железы внутренней секреции, проникая в них гуморальным путем. Кроме того, иногда он может влиять на гормональную функцию железы вторично, вмешиваясь в процессы клеточного метаболизма, например, в печени.

Удельный вес центральных и периферических влияний для разных желез неодинаков. Для гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы прямые эффекты серотонина на кору надпочечников, по-видимому, существенной роли не играют. Во всяком случае на гипофизэктомированных крысах серотонин и 5-окситриптофан перестают оказывать активирующее действие. В то же время отчетливо выражены центральные эффекты серотонина.

Установлено, что серотониновые рецепторы целого ряда образований головного мозга связаны с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой. При этом одни и те же микроколичества серотонина, действуя на различные структуры головного мозга, могут

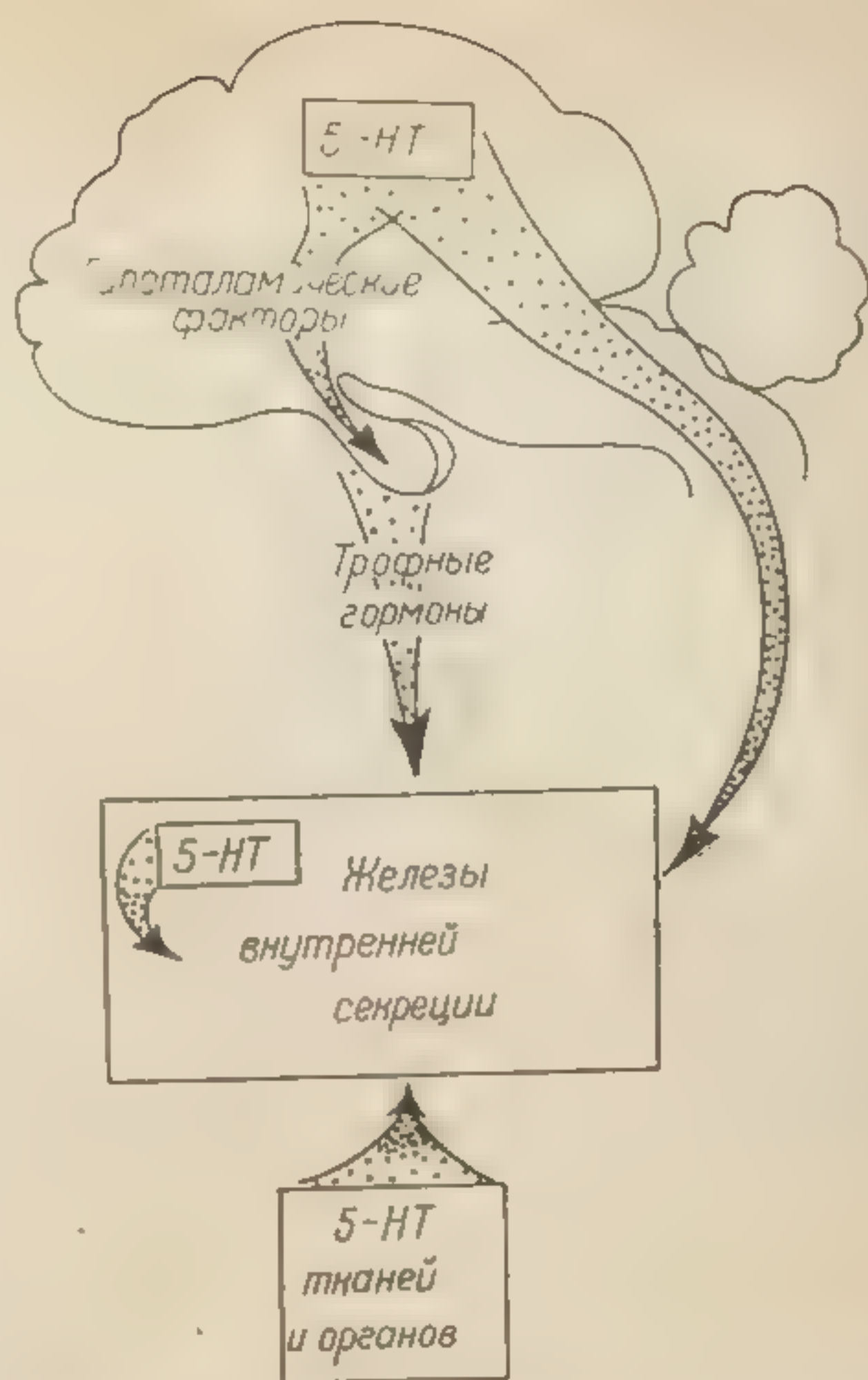


Рис. 34. Схема возможных путей влияния серотонина на железы внутренней секреции.

вызвать как стимулирующий, так и угнетающий эффект. Гипофизарно-надпочечниковая система продолжает реагировать на серотонин, введенный в желудочки мозга или локально в гипоталамус и на фоне сечений мозга, когда первые связи с периферией прерываются. Более того, система реагирует как на серотонин, так и на его предшественник и после первой изоляции медиально-базального гипоталамуса. Это показывает существование в гипофизотрофной зоне гипоталамуса серотониновых рецепторов, связанных со структурами, вырабатывающими кортикотрофно-свобождающий фактор.

Имеющиеся факты дают основание полагать, что серотонин способен участвовать в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса в качестве медиатора, хотя, по-видимому, не единственного. Последняя оговорка связана с наблюдениями, показывающими, что значительное понижение уровня серотонина в головном мозге (после введения *p*-хлорфенилаланина) и непосредственно в гипоталамусе (после локального введения резерпина в срединное возвышение) не меняет способности животного реагировать на стрессовые воздействия. Правда, тут нужно отметить, что не известен тот тканевой уровень серотонина, который достаточен для ненарушенного функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса. Нельзя исключить, что остающегося количества серотонина после блокады его синтеза или опустошения тканевых депо достаточно, чтобы поддерживать функционирование системы, реагирующей на стрессовые воздействия.

Мы полагаем, что имеющиеся данные прямо свидетельствуют об участии серотонина в центральной регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Однако сейчас было бы несколько преждевременно пытаться ответить на вопрос — какие стороны деятельности этой системы осуществляются при участии серотонина.

Необходимо иметь в виду, что гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников — это не только система реагирования на повреждающие воздействия. Определенный уровень ее активности необходим для поддержания нормального обмена веществ. Этот базальный уровень подвержен суточным и сезонным колебаниям, физиологический смысл которых еще не вполне ясен. Имеются основания полагать, что механизмы, регулирующие циркадные изменения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, механизмы, определяющие уровень покоя и, наконец, реакцию на стресс, различны. Более того, не исключено, что разные виды стресса характеризуются вовлечением неодинаковых физиологических механизмов активации этой системы.

Серотонин, по-видимому, принимает участие в суточных изменениях активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса. Многочисленные факты говорят и о том, что биогенный амин вовлекается в стрессовые реакции, хотя его роль не вполне ясна. С одной стороны, он, вероятно, может участвовать в самом осуществлении стрессовой реакции, активируя структуры, связанные с выработкой кортикотрофно-свобождающего фактора. С другой — в последнее время получен ряд доказательств того, что введение серотони-

на одновременно
надпочечнико
ная роль сер
Возможно, с
вать одну
Выше уже
чувствительн
понижается к
воначально с
и в отноше
представить,
надпочечник
количество
угнетение эн
многоликоств
оказывать н
собственный
регулирующ
становятся с
рактера вл
чечниковую
рых стоят с

По-видимому
гипофиз — по
вателей гово
на гонады и
можении фу
полового раз
тестостерона
атрофически
зах. У само
ванную СЖ
пенсаторную

Таким
мо-гипофиза
этого действ
что влияни
гипофиз — к
темы транс
чечников се

Об уча
вуют данн
в различных
получены в
цикла в ги
жании сер
амина и с
в заднем. Ум
вают с регу

на одновременно с воздействиями, стимулирующими гипофизарно-надпочечниковую систему, ослабляет ее реакцию. Какова же реальная роль серотонина при стрессе, определенно сказать пока трудно. Возможно, свойства серотонина как активировать, так и ингибировать одну и ту же систему и не являются взаимоисключающими. Выше уже излагалась точка зрения (Melander, 1971), по которой чувствительность однажды активированной щитовидной железы понижается к любому активатору, в том числе и к повысившему первоначально ее функцию. Аналогичная ситуация может складываться и в отношении гипофизарно-надпочечникового комплекса. Можно представить, что при стрессе серотонин активирует гипофизарно-надпочечниковый комплекс. Однако выделившееся его избыточное количество или его дополнительное введение в это время вызывает угнетение эндокринной системы. Мы уже не раз останавливались на многоликости серотонина и на его способности в зависимости от дозы оказывать прямо противоположные эффекты, нередко действуя как собственный антагонист. Может быть таким образом и проявляется регулирующая роль серотонина? Если принять этот постулат, то становятся объяснимыми те крайние точки зрения относительно характера влияния серотонина на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему — стимулирующее или ингибирующее, на которых стоят сейчас отдельные группы исследователей.

По-видимому, более однозначно действует серотонин на систему гипофиз — половые железы. Во всяком случае данные многих исследователей говорят об ингибирующих эффектах этого биогенного амина на гонады животных обоего пола. Это действие проявляется в торможении функции половых желез, угнетении полового поведения и полового развития. У самцов серотонин вызывает понижение уровня тестостерона в крови, а после длительных введений — появление атрофических изменений в семенниках и придаточных половых железах. У самок — блокирует спонтанную овуляцию и овуляцию, вызванную СЖК или хорионическим гонадотрофином, и тормозит компенсаторную гипертрофию в ответ на удаление одного из яичников.

Таким образом, по характеру действие серотонина на гипоталамо-гипофизарно-половую систему угнетающее. Однако механизмы этого действия во многом еще не ясны, хотя есть основание полагать, что влияние серотонина осуществляется, как и в случае системы гипофиз — кора надпочечников, на уровне центральной нервной системы трансгипофизарным путем. Однако в отличие от коры надпочечников серотонин действует и на сами половые железы.

Об участии серотонина головного мозга косвенно свидетельствуют данные об изменениях моноаминоксидазы гипоталамуса в различные фазы эстрального цикла. Более прямые доказательства получены в экспериментах, установивших, что в течение эстрального цикла в гипоталамусе происходят закономерные колебания в содержании серотонина. У кастрированных крыс концентрация этого амина и скорость его синтеза в переднем гипоталамусе выше, чем в заднем. Уместно напомнить, что именно передний гипоталамус связывают с регуляцией циклических процессов в половых железах самок.

Другая группа доказательств, говорящих о возможности центрального действия серотонина, получена в опытах с его внутрижелудочковым введением. Показаны ингибирующие влияния вводимого в III желудочек серотонина на секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов гипофиза и на гипоталамический фактор, угнетающий секрецию пролактина, хотя только в отношении последнего имеющиеся данные однозначны.

В то же время серотонин, по-видимому, действует на половые железы и непосредственно. Правда, в настоящее время еще нельзя ответить на вопрос, какой серотонин может оказывать прямое действие — серотонин, содержащийся в самих семенниках, или же поступающий в них из других органов и тканей. Сложность нейро-гуморальных механизмов регуляции половых желез не позволяет в настоящее время ответить и на более общий вопрос — об удельном весе в эффектах серотонина на гонады его центральных влияний.

Более определенно выявлены пути действия серотонина на щитовидную железу. Здесь, по-видимому, преобладает непосредственное влияние серотонина, синтезируемого или накапливаемого в щитовидной железе. При этом у одних животных (крыс и мышей) большую роль играет серотонин тучных клеток, у других — серотонин этих клеток имеет гораздо меньшее значение.

Если сам факт действия серотонина на секрецию гормонов щитовидной железы считается твердо установленным, то механизм его участия выявлен еще недостаточно. Дело в том, что большинство исследований проведено на животных с блокированной тиреотрофной функцией гипофиза. Этот методический прием позволяет выделить эффекты гипофиза и изучить механизмы регуляции на уровне самой железы. Однако данные, полученные на такой модели, достаточно сложно интерполировать на физиологические механизмы регуляции щитовидной железы. Это тем более трудно, что эффекты, проявляемые серотонином в условиях блокированной функции гипофиза, прямо противоположны его эффектам, отмечаемым при функционально активном гипофизе. Если в первом случае серотонин действует подобно тиреотрофному гормону гипофиза, стимулируя секрецию гормонов щитовидной железы, то у интактных животных серотонин ингибирует их выделение.

Заслуживает внимания, что серотонин участвует в регуляции не только фолликулярной клеточной системы, т. е. в регуляции йодного метаболизма, синтеза и секреции тироксина, но и в регуляции второй гормональной системы — парафолликулярной, клетки которой синтезируют и секретируют другой, относительно недавно открытый гормон — кальцитонин. Важно отметить, что парафолликулярная клеточная система содержит механизмы, участвующие в метаболизме серотонина, а у некоторых животных (овцы, белые мыши и летучие мыши) этот амин обнаруживается в тех же клеточных гранулах, в которых происходит синтез кальцитонина.

Не менее сложна проблема действия серотонина на функцию поджелудочной железы. Из анализа имеющейся литературы складывается впечатление, что серотонин способен влиять на секрецию и

синтез пису
ных импуль
Можно дум
ток остров
ций на сер
болизма г
ротонина м

При на
секреции п
и эпифизом
тонина, вл
еще мало, в
принять во
эндогенных
видной жел
сигналов эт

В наиб
вались на

Видимо
Опыты с п
прямом ппг
дах. Опыты
доказательс
есть основан
на гормон р
шая его кон
которые раз
эндокринны
в дальнейши
нии может
однако пути
нии действу
тонию так
влияние псч
Можно дум
не гипотала
рована осно

Таким о
над и коры
на роль это

(Обраща
ных исследо
эффекта мел
угнетающий
от его дозы
фотопериодо
эффект мела
нейроны, то
в головном м
может быть

синтез инсулина, но не в качестве медиатора или модулятора нервных импульсов, а как вещество, меняющее клеточный метаболизм. Можно думать, что в этих процессах участвует как серотонин В-клеток островков Лангерганса, так и серотонин других органов, влияющий на секрецию инсулина опосредованно, путем изменения метаболизма глюкозы, в первую очередь, в печени. Вопрос же о роли серотонина мозга в регуляции этой железы пока остается открытым.

При изучении роли серотонина в регуляции желез внутренней секреции необходимо иметь в виду его тесную связь с мелатонином и эпифизом. Серотонин является предшественником в синтезе мелатонина, влияние которого на эндокринную систему изучено пока еще мало, во всяком случае хуже, чем серотонина. Между тем, если принять во внимание возможную роль эпифиза как синхронизатора эндогенных ритмов, мелатонин в качестве одного из гормонов шишковидной железы и, следовательно, в качестве одного из возможных сигналов этого процесса, приобретает огромное значение.

В наибольшей степени исследования мелатонина сконцентрировались на изучении его роли в деятельности половой системы.

Видимо, на гонады мелатонин оказывает сложное действие. Опыты с изолированными половыми железами свидетельствуют о прямом ингибирующем влиянии на процессы стероидогенеза в гонадах. Опыты же с введением мелатонина в головной мозг являются доказательством возможности его центрального действия. При этом есть основание полагать, что этот метоксинидол, как и при действии на гормон роста, осуществляет свои эффекты через серотонин, повышая его концентрацию в среднем мозге и гипоталамусе. Однако некие различия в действии мелатонина и серотонина на другие эндокринные железы говорят о том, что эта точка зрения нуждается в дальнейших доказательствах. Например, мелатонин как и серотонин может стимулировать гипофизарно-надпочечниковую систему, однако пути их влияния, видимо, различны. В то время как серотонин действует в области гипофизотрофной зоны гипоталамуса, мелатонин таким эффектом не обладает, так как его стимулирующее влияние исчезает после изоляции медиально-базального гипоталамуса. Можно думать о влиянии мелатонина на серотониновые нейроны не гипоталамуса, а среднего мозга — образования, где сконцентрирована основная масса содержащих серотонин клеточных тел.

Таким образом, роль мелатонина в регуляции деятельности гонад и коры надпочечников изучена недостаточно. Еще менее известна роль этого гормона в регуляции других эндокринных желез.

Обращает внимание большая противоречивость данных различных исследователей, относящаяся, прежде всего, к оценке характера эффекта мелатонина на ту или иную железу — стимулирующий или угнетающий. Естественно, что действие мелатонина может зависеть от его дозы, но, кроме того, не исключено, что оно определяется фотопериодом и уровнем мелатонина в эпифизе. Более того, если эффект мелатонина действительно опосредуется через серотониновые нейроны, то, по-видимому, он может зависеть и от уровня серотонина в головном мозге. Такая усложненность схемы действия мелатонина может быть связана с его регулирующей ролью.

ЛИТЕРАТУРА

- Авакян О. М. Фармакологическая регуляция высвобождения и захвата катехоламинов. (Автореф. докт. дисс.). М., 1972.
- Акмаев П. Г., Каболова З. А., Попов А. П., Рабкина А. Е., Фиделина О. В., Шиткова Т. А. Предварительные итоги исследования изолированного медно-базального гипоталамуса у крыс.— В кн.: Актуальные проблемы физиологии, биохимии и патологии эндокринной системы. М., «Медицина», 1972, с. 7—8.
- Алешин Б. В. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы. М., «Медицина», 1971.
- Алешин Б. В. Значение нейросекреции в гипоталамической регуляции эндокринных функций.— В кн.: Нейросекреторные элементы и их значение в организме. М.—Л., «Наука», 1964, с. 32—71.
- Аничков С. В., Белецкий М. Л. Фармакология хеморецепторов каротидного клубочка. Л., «Медгиз», 1962.
- Вермеш П., Рыженков В. Е. Функциональное состояние гипофизарно-надпочечниковой системы у крыс с деафферентированным гипоталамусом; действие дексаметазона и виалянда.— «Пробл. эндокринологии», 1974, т. 20, № 3, с. 67—70.
- Голиков П. П., Конюшко С. Д. Влияние экстрактов эпифиза на содержание 11-ОКС в периферической крови у крыс.— «Пробл. эндокринологии», 1974, т. 20, № 3, с. 81—85.
- Головач А. П. Обмен серотонина у больных с нарушением функции щитовидной железы.— «Пробл. эндокринологии», 1968, т. 14, № 3, с. 97—100.
- Горкин В. З. Современные достижения в изучении природы и физиологической роли митохондриальной моноаминоксидазы.— «Вопр. мед. химии», 1964, т. 10, вып. 2, с. 115—134.
- Грачев И. И., Усанова Р. И. Влияние эпифизарных полипептидов на соматотропную функцию гипофиза.— В кн.: Материалы I Всес. конф. по нейроэндокринологии. Л., 1974, с. 44—45.
- Загер О. Межуточный мозг. Изд. АН Румынии. Бухарест, 1962.
- Зорян В. Г. Влияние некоторых ингибиторов моноаминоксидазы на гипофизарно-адренкортикальную систему.— «Фармакол. и токсикол.», 1965, т. 28, № 4, с. 409—412.
- Ильющенок Р. Ю. Нейро-гуморальные механизмы ретикулярной формации ствола мозга. М., «Наука», 1965.
- Кролевец Г. П. Антагонистическое влияние 5-окситриптофана и нейтропептиков на вызванные потенциалы гиппокампа.— «Бюлл. эксп. биол. и мед.», 1972, т. 75, № 8, с. 43—46.
- Кудрявцева Н. Н., Попова Н. К. Содержание серотонина в различных отделах головного мозга во время зимней спячки и пробуждения.— «Бюлл. эксп. биол. и мед.», 1973, т. 75, № 4, с. 44—47.
- Курский М. Д., Гуленко Н. Н., Федоров А. Н. Влияние кальция и серотонина на активность аденозинтрифосфатазы головного мозга кроликов. В кн.: Труды 5 Всес. конф. по нейрохимии нервной системы. Тбилиси, «Медицинереба», 1970, с. 394—398.
- Маслова Л. Н. Влияние серотонинреактивных структур гипоталамической зоны гипоталамуса на гипофизарно-надпочечниковую систему крыс.— «Известия Сиб. отд. АН СССР», 1973, № 15. Сер. биол., вып. 3, с. 136—138.

Маслова Л. Н. Некоторые данные к характеристике животных после хронической изоляции медиально-базального гипоталамуса.—«Патол. физиол. и экспер. терапия», 1974, вып. 1, с. 43—48.

Маслова Л. Н., Евтюгина Е. М., Онищенко Л. С. Влияние мелатонина на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему крыс.—«Пробл. эндокрин.», 1973, т. 19, № 5, с. 55—59.

Маслова Л. Н., Старыгин А. Г. Об отсутствии прямого стимулирующего действия 5-окситриптофана и серотонина на кору надпочечников крыс.—«Известия Сиб. отд. АН СССР», 1972, № 10. Сер. биол., вып. 2, с. 112—114.

Мэзон Дж. Центральная нервная регуляция выделения АКТГ.— В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., «Медгиз», 1962, 565—580.

Науменко Е. В. Влияние 5-окситриптофана и 5-окситриптамина на функцию гипофизарно-надпочечниковой системы.—«Известия Сиб. отд. АН СССР», 1965, № 12. Сер. биол. и мед. наук, № 12, вып. 3, с. 143—144.

Науменко Е. В. Участие адрено-, холино-и серотонинреактивных структур в регуляции деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.— В кн.: Физиология и патология гипоталамуса. М., «Наука», 1966, с. 150—152.

Науменко Е. В. Центральные хемореактивные структуры в гипоталамической регуляции гипофизарно-надпочечниковой системы. Докт. дисс. (Рукопись). Новосибирск, 1967а.

Науменко Е. В. Адрено-и холинореактивные структуры мозга в регуляции системы гипофиз — кора надпочечников.—«Доклады АН СССР», 1967б, т. 174, № 6, с. 1466—1468.

Науменко Е. В. Роль серотонина в гипоталамической регуляции эндокринных желез, участвующих в адаптации организма.— В кн.: Адаптация организма человека и животных к экстремальным природным факторам среды. Центральные механизмы физиологической адаптации. Материалы симпозиума. Новосибирск, 1970, с. 43—49.

Науменко Е. В. Центральная регуляция гипофизарно-надпочечникового комплекса. Л., «Наука», 1971.

Науменко Е. В., Ильющенко Р. Ю. О возможности центрального действия серотонина на систему гипофиз — кора надпочечников.—«Бюлл. экспер. биол. и мед.», 1967, т. 64, № 9, с. 63—66.

Науменко Е. В., Плыуночек Р. Ю., Лоскутова Л. В., Недбаева И. Д. Серотонинреактивные структуры гипоталамуса и функция гипофизарно-надпочечниковой системы.—«Пробл. эндокрин.», 1968, т. 14, № 4, с. 83—86.

Науменко Е. В., Маслова Л. Н., Корякина Л. А., Старыгин А. Г., Попова Н. К. О путях активирующего действия серотонина на гипофизарно-надпочечниковую систему.—«Пробл. эндокрин.», 1972, т. 18, № 5, с. 72—76.

Науменко Е. В., Попова Н. К. Влияние гидразиновых производных на функцию коры надпочечников.—«Известия Сиб. отд. АН СССР», 1965, № 8. Сер. биол. и мед. наук, вып. 2, с. 135—138.

Пидевич И. И. Фармакологическая характеристика серотонинреактивных структур нового типа. (Автореф. докт. дисс.). М., 1972.

Пидевич И. И., Федорова И. Б., Сенова З. П. Новые данные о Т-серотонинреактивных структурах.— В кн.: Фармакология моноаминергических процессов. М., «Медицина», 1971, с. 313—323.

Плехова Е. И. Об участии серотонина в регуляции функции половых желез. (Автореф. канд. дисс.) Харьков, 1972.

Плехова Е. И. Новые данные об участии серотонина в моноаминергическом контроле гонадотропных функций гипофиза.— Матер. I Всес. конф. по нейроэндокринологии. Л., 1974, с. 122—123.

Попова Н. К. Ингибиторы моноаминоксидазы и коронарная недостаточность. Новосибирск, «Наука», 1970.

Попова Н. К., Маслова Л. Н., Корякина Л. А., Бертогаева В. Д., Науменко Е. В. Влияние 5-окситриптофана на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый комплекс в условиях полной деафферентации медиально-базального гипоталамуса.—«Доклады АН СССР», 1972, т. 203, № 3, с. 726—728.

Савченко О. Н. Гормоны яичника и гонадотропные гормоны. Л., «Медицина», 1967.

Сапронов И. С. Влияние микроинъекций серотонина инорадреналина

Матер. 1 Всес. конф. по нейроэндокринологии, Л., 1974, с. 152.

Северин С. Е. Молекулярные основы регуляции ферментных процессов. В кн.: Труды 5 Всес. конф. по неорганической химии. Тбилиси, «Мех. реба», 1970, с. 22—38.

Сентаготан Я., Флерко Б., Меш Б., Халас Б. Гипоталамическая регуляция передней части гипофиза.— Изд. АН Венгрии. Будапешт, 1965.

Старыгин А. Г. Гипофизарно-надпочечниковая система белых крыс, содержащихся группой и изолированно.—Канд. дисс. Новосибирск, 1971.

Тонких А. В. Гипоталамо-гипофизарная область и регуляция физиологических функций организма. Л., «Наука», 1968.

Фельдберг В. Фармакологический подход к изучению мозга. Л., «Наука», 1971.

Хелимский А. М. Эпифиз. М., «Медицина», 1969.

Чазов Е. П., Исаченко В. А., Кривошеев О. Г., Веселова С. П., Живодерова Г. В. Фактор из эпифиза, ингибирующий овulation, индуцированный лютеинизирующим гормоном.— «Доклады АН СССР», 1972, т. 207, № 1, с. 246—248.

Чазов Е. И., Исаichenков В. А., Кривошеев О. Г., Веселова С. П., Селезнев Ю. М., Живодерова Г. В. Эпифиз и тропные функции гипофиза.— В кн.: Материалы 1 Всес. конф. по нейроэндокринологии. Л., 1974, с. 122—123.

Чуйко В. А., Медведева Н. А. Участие серотонина ЦНС в активации гипофизарно-адrenalовой системы при стрессе.— В кн.: Материалы 1 Всес. конф. по нейроэндокринологии. Л., 1974, с. 192.

Шрейберг Г. Л. Нейро-гуморальные механизмы регуляции функции системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников. — В кн.: Физиология и патология гипоталамуса. М., 1966, «Наука», с. 30—38.

Шрейбсрг Г. Л., Дунаева Л. Н. Влияние серотонина на функцию системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников. — «Доклады АН СССР», 1970, т. 194, № 5, с. 1237—1240.

Юдаев Н. А., Евтихина З. Ф. Современные представления о гипоталамических рилизинг-факторах.— В кн.: Современные вопросы эндокринологии. М., «Медицина», 1972, с. 8—20.

Abdel-Aziz A. Endocrine influence on urinary 5-hydroxyindoleacetic acid output in the rat.—«Europ. J. Pharmacol.», 1969, v. 7, p. 49—55.

Abe K., Hiroshige T. Changes in plasma corticosterone and hypothalamic CRF levels following intraventricular injection or drug induced changes of brain biogenic amines in the rat.—«Neuroendocrinology»; 1974, v. 14, p. 195—211.

Adams W. C., Wan L., Sohler A. Effect of melatonin on anterior pituitary luteinizing hormone.—«J. Endocrinol.», 1965, v. 31, p. 295—296.

Adnitt P. J. Hypoglycemic action of monoamineoxidase inhibitors (MAOI'S). — «Diabetes», 1968, v. 17, p. 628—633.

Aghajanian G. K. Influence of drugs on the firing of serotonin-containing neurons in brain.—«Federat. Proc.», 1972, v. 31, p. 91—96.

Aghajanian G., Bloom F. Localization of tritiated serotonin in rat brain by electron microscopic autoradiography.— «J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1967, v. 156, p. 23-30.

Aghajanian G., Bloom F., Lovell R., Sheard M., Freedman D. The uptake of 5-hydroxytryptamine from the cerebral ventricles. Autoradiographic localization.— «Biochem. Pharmacol.», 1966, v. 15, p. 1401—1403.

Ahlenius S., Engel J., Eriksson H., Modigh K., Södersten P. Importance of central catecholamines in the mediation of lordosis behaviour in ovariectomized rats treated with estrogen and inhibitors of monoamine synthesis.— «J. Neural Transmiss.», 1972, v. 33, p. 247-255.

Airaksinen M. M., Melsaac W. M. Estrus cycle in rats: the role of serotonin and noradrenaline. — «Life Sci.», 1968, v. 7, pt. 1, p. 471—476.

Akmayev I. G., Fidelina O. V., Kabolova Z. A., Popov A. P., Schitkova T. A.
Morphological aspects of the hypothalamic - hypophyseal system. IV. Medial
basal hypothalamus. An experimental morphological study. — «Z. Zellforsch.»,
1973, Bd 137, S. 493—512.

- Aleyassine H., Lee S. H. Inhibition by hydrazine, phenelzine and paralyline of insulin release from rat pancreas.— «Endocrinology», 1971, v. 89, p. 125—129.
- Alivisatos S., Ungar F., Seth P., Levitt L., Geroulis A., Meyer T. Receptors: localization and specificity of binding of serotonin in the central nervous system.— «Science», 1971, v. 171, p. 809—812.
- Alleva J. J., Overpeck J. G., Umberger E. J. Effect of tranylcypromine and iproniazid on brain amine levels and ovulation in the golden hamster. «Life Sci.», 1966, v. 5, p. 1557—1561.
- Alm P. Fluorescence microscopy of the 5-HTP turnover in the exocrine pancreas of mice and rats.— «Z. Zellforsch.», 1969, v. 96, p. 212—221.
- Amin A. H., Crawford T.B., Gaddum J.H. The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog. «J. Physiol.» (London), 1954, v. 126, p. 596—618.
- Anand B. K., Dua S. Hypothalamic involvement in the pituitary adrenocortical response.— «J. Physiol.» (London), 1955, v. 127, p. 153—156.
- Anden N.-E. Effect of reserpine and other drugs on the monoamine metabolism with special reference to the CNS. — «Ann. med. exptl. et biol. fenniae», 1968, v. 46, p. 361—366.
- Anden N.-E., Carlsson A., Hillarp N.-A., Magnusson T. 5-hydroxytryptamine release by nerve stimulation of the spinal cord.— «Life Sci.», 1964, v. 3, p. 473—478.
- Anden N.-E., Dahlström A., Fuxe K., Larsson K. Mapping out of catecholamine and 5-hydroxytryptamine neurons innervating the telencephalon and diencephalon.— «Life Sci.», 1965, v. 4, p. 1275—1279.
- Anderson E., Holgerson L. The distribution of 5-hydroxytryptamine and norepinephrine in cat spinal cord. «J. Neurochem.», 1966, v. 13, p. 479—485.
- Anton-Tay F. Pineal-brain relationships.— In: The pineal gland. G. E. Wolstenholme & J. Knight (eds.). Churchill Livingstone, Edinburg & London, 1971, p. 213—227.
- Anton-Tay F., Chou C., Anton S., Wurtman R. J. Brain serotonin concentration: elevation following intraperitoneal administration of melatonin.— «Science», 1968, v. 162, p. 277—278.
- Anton-Tay F., Wurtman R. J. Stimulation of hydroxyindole-O-methyl transferase activity on hamster pineal glands by blinding or continuous darkness.— «Endocrinology», 1968, v. 82, p. 1245—1246.
- Anton-Tay F., Wurtman R. J. Regional uptake of ³H-melatonin from blood or cerebrospinal fluid by rat brain.— «Nature», 1969, v. 221, p. 474—475.
- Ariëns Kappers J. The development, topographical relations and innervation of the epiphysis cerebri in the albino rat.— «Z. Zellforsch.», 1960, v. 52, p. 163—215.
- Ariëns Kappers J. Survey of the innervation of the pineal organ in vertebrates. — «Amer. Zoologist», 1964, v. 4, p. 47—51.
- Arstila A. Electron microscopic studies on the structure and histochemistry of the pineal gland of the rat. (Acad. Dissertation). Turku, 1966.
- Arstila A. U. Electron microscopic studies on the structure and histochemistry of the pineal gland of rat. — «Neuroendocrinology», suppl., 1967, v. 2, p. 1—101.
- Atack C. V., Ericson L. E., Melander A. Intracellular distribution of amines and calcitonin in the sheep thyroid gland.— «J. Ultrastructure Res.», 1972, v. 41, p. 484—498.
- Axelrod J., Inscoc J. K. The uptake and binding of circulating serotonin and the effect of drugs. — «J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1963, v. 141, p. 161—165.
- Axelrod J., MacLean P. D., Albers R. W., Weissbach H. Regional distribution of methyl transferase enzymes in the nervous system and glandular tissues.— In: Regional Neurochemistry. Kety S. S. & Elkes J. (eds.) Oxford, Perg. Press, 1964, p. 307—311.
- Axelrod J., Shein H. M., Wurtman R. J. Stimulation of C¹⁴-melatonin synthesis from C¹⁴ — tryptophan by noradrenaline in rat pineal in organ culture.— «Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.», 1969, v. 62, p. 544—549.
- Axelrod J., Snyder S. H., Heller A., Moore R. Y. Light-induced changes in pineal hydroxyindol-O-methyltransferase: Abolition by lateral hypothalamic lesions.— «Science», 1966, v. 154, p. 898—899.

Axelrod J., Weissbach H. Enzymatic O-methylation of N-acetyl-serotonin to melatonin. «Science», 1960, v. 131, p. 1312.

Axelrod J., Weissbach H. Purification and properties of hydroxyindole-O-methyl transferase.— «J. Biol. Chem.», 1961, v. 236, p. 211—213.

Axelrod J., Wurtman R. J., Snyder S. H. Control of hydroxyindole-O-methyl transferase activity in the rat pineal gland by environmental lighting.— «J. Biol. Chem.», 1965, v. 240, 949—954.

Azmitia E., McEwen B. S. Corticosterone regulation of tryptophan hydroxylase in midbrain of the rat.— «Science», 1969, v. 166, 1274—1276.

Bailey C. J., Atkins T. W., Matty A. J. Melatonin inhibition of insulin secretion in the rat and mouse.— «Hormone Res.», 1974, v. 5, p. 21—28.

Bapna J., Neff N. H., Costa E. A method for studying norepinephrine and serotonin metabolism in small regions of rat brain: effect of ovariectomy on amine metabolism in anterior and posterior hypothalamus.— «Endocrinology», 1971, v. 89, p. 1345—1354.

Barchas J., Conner R., Levine S., Vernikos-Danellis J. Effects of chronic melatonin and saline injections on pituitary adrenal secretion.— «Experientia», 1969, v. 25, p. 413—414.

Barchas J. D., Freedman D. X. Brain amines: response to physiological stress.— «Biochem. Pharmacol.», 1963, v. 12, p. 1232—1234.

Barraclough C. A. Production of anovulatory, sterile rats by single injections of testosterone propionate.— «Endocrinology», 1961, v. 68, p. 62—67.

Barraclough C. A. Modifications in reproductive function after exposure to hormones during the prenatal and early postnatal period.— Neuroendocrinology. V. 2. Eds. L. Martini, W. Ganong, N. Y.— Lond., Acad. press, 1967, p. 62—99.

Barraclough C. A., Sawyer C. H. Blockade of the release of pituitary ovulating hormone in the rat by chlorpromazine and reserpine: possible mechanisms of action.— «Endocrinology», 1957, v. 61, p. 341—351.

Baschieri L., Deluca F., Cramarossa L., De Martino C., Oliverio A., Nigri M. Modification of thyroid activity by melatonin.— «Experientia», 1963, v. 19, p. 15—17.

Bastomsky C. H., McKenzie J. M. Cyclic AMP: a mediator of thyroid stimulation by thyrotropin.— «Amer. J. Physiol.», 1967, v. 213, p. 753—758.

Baum M. J. Pineal gland: influence on development of copulation in male rats.— «Science», 1968, v. 162, p. 586—587.

Baum M. J., Vreeburg J. T. M., Balemans M. G. M. Testicular and pineal function in ferrets exposed to continuous light or darkness.— «Acta endocrinol.», 1971, Suppl. 155, p. 26.

Baumgarten H. G., Evetts K. D., Holman R. B., Iversen L. L., Vogt M., Wilson G. Effect of 5,6-dihydroxytryptamine on monoaminergic neurones in the central nervous system of the rat.— «J. Neurochem.», 1972, v. 19, p. 1587—1597.

Baumgarten H. G., Lachenmayer L. Indoleamine-containing nerve terminals in the rat median eminence.— «Z. Zellforsch.», 1974, v. 147, p. 285—292.

Benditt E. P. 5-Hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan decarboxylase in rat mast cells.— In: 5-Hydroxytryptamine. Ed. G. Lewis. Perg. press, Lond., 1958, p. 32—34.

Benditt E. P., Wong R. L., Arase M., Roeper E. 5-hydroxytryptamine in mast cells.— «Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.», 1955, v. 90, p. 303—305.

Benetato G., Uluitu M., Bonciocat C., Boros I., Dimitresu-Papahagi E. The effect of sectioning of the medial forebrain bundle on the serotonin content and functional capacity of the hypothalamic centers.— «Rev. roumaine physiol.», 1967a, v. 4, p. 3—12.

Benetato G., Uluitu M., Bonciocat C., Suhaciu G. H., Neculau V. The effect of reserpine and of sectioning of the medial forebrain bundle on the estral cycle in rats in terms of the serotonin content in the rhinencephalon and hypothalamus.— «Rev. roumaine physiol.», 1967b, v. 4, p. 89—105.

Benson B., Matthews M. J., Orts R. J. Presence of an antigonadotropic substance in rat pineal incubation media.— «Life Sci.», 1972, v. 11, pt. 1, p. 669—677.

Benson B., Matthews M. J., Rodin A. E. A melatonin-free extract of bovine pineal with antigonadotropic activity.— «Life Sci.», 1971, v. 10, pt. 1, p. 607—612.

Berg G. R., Klein D. C. Pineal gland in organ culture. II. Role of adenosine

3', 5'-monophosphate
«Endocrinology»

Bertelli
surrene.— «At

Bertler
in pineal gland

Bertler
mechanism in
p. 317—321.

Bertler
of enzymes
p. 382—384.

Björklund
substance sto
scand.», 1969

Björklund
ne to affect t
1969, v. 85,

Björklund
rofluorometric
biogenic amine

v. 1. J. E. R.
Björklund

of the pig.—
Björklund

in the rat me
«Brain Res.»,
Blaschke

amines and
Blaschke

«J. Physiol.»
Bliss E.

gers.— «J. Ph
Bliss E.

and dopamine
1968, v. 164

Bliss E.
Sci.», 1972,

Bloom
of biogenic a
v. 8, p. 229

Bloom
of serotonin
Proc.», 1972,

Bloom
hypothalamic
«Internat. J.

Bogdans
«J. Pharmacol.

Bogdans
macological s
Bogdans

with the ser
Therap.», 19
Boling
responses in
Bond V.

the response
and Chemoth
Bradley
brain-stem.—

3', 5'-monophosphate in the regulation of radiolabeled melatonin production. - «Endocrinology», 1971, v. 89, p. 453-464.

Bertelli A., Cantone G., Martini L. Azione della serotonina sull'asse ipofisi-surrene. - «Atti Soc. Lombarda Sci. Med. Biol.», 1954, v. 9, p. 10-12.

Bertler A., Falck B., Owman Ch. Studies on 5-hydroxytryptamine stores in pineal gland of rat. - «Acta physiol. scand.», 1964, v. 63, suppl. 239, 1-18.

Bertler A., Falck B., Rosengren E. The direct demonstration of a barrier mechanism in the brain capillaries. - «Acta pharmacol. et toxicol.», 1963, v. 20, p. 317-321.

Bertler A., Rosengren E. On the distribution in brain of monoamines and of enzymes responsible for their formation. - «Experientia», 1959, v. 15, p. 382-384.

Björklund A., Falck B. Histochemical characterization of a tryptamine-like substance stored in cells of the mammalian adenohypophysis. - «Acta physiol. scand.», 1969, v. 77, p. 475-489.

Björklund A., Falck B., Nobin A. Failure of neonatally administered reserpine to affect the hypothalamic catecholamines in the adult rat. - «Endocrinology», 1969, v. 85, p. 788-790.

Björklund A., Falck B., Owman Ch. Fluorescence microscopic and microspectrofluorometric techniques for the cellular localization and characterization of biogenic amines. - In: Methods of investigative and diagnostic endocrinology. v. 1. J. E. Rall & I. J. Kopin (eds.) Amsterdam, 1972, p. 318-368.

Björklund A., Falck B., Rosengren E. Monoamines in the pituitary gland of the pig. - «Life Sci.», 1967, v. 6, p. 2103-2110.

Björklund A., Falck B., Stenevi U. Classification of monoamine neurones in the rat mesencephalon: distribution of a new monoamine neurone system. - «Brain Res.», 1971, v. 32, p. 269-285.

Blaschko H. Historical introduction: specific interactions between catecholamines and tissues. «Progress in Brain Research», 1964, v. 8, p. 1-8.

Blaschko H., Richter D., Schlossmann H. The inactivation of adrenaline. - «J. Physiol. (London)», 1973, v. 90, p. 1-17.

Bliss E., Ailion J. Response of neurogenic amines to aggregation and strangers. - «J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1969, v. 168, p. 258-263.

Bliss E., Ailion J., Zwanziger J. Metabolism of norepinephrine, serotonin and dopamine in rat brain with stress. - «J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1968, v. 164, p. 122-134.

Bliss E. L., Frischat A., Samuels L. Brain and testicular function. - «Life Sci.», 1972, v. 11, pt. 1, p. 231-238.

Bloom F. E., Giarman N. J. Physiologic and pharmacologic considerations of biogenic amines in the nervous system. - «Annual Rev. Pharmacol.», 1968, v. 8, p. 229-258.

Bloom F. E., Hoffer B. J., Siggins G. R., Barner J. L., Nicoll R. A. Effects of serotonin on central neurons: microiontophoretic administration. - «Federation Proc.», 1972, v. 31, p. 97-105.

Bloom F. E., Oliver A. P., Salmoiraghi G. C. The responsiveness of individual hypothalamic neurons to microelectrophoretically administered endogenous amines. «Internat. J. Neuropharmacol.», 1963, v. 2, p. 181-193.

Bogdanski D. F., Udenfriend S. Serotonin and monoamine oxidase in brain. «J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1956, v. 116, p. 7-8.

Bogdanski D. F., Weissbach H., Udenfriend S. 5-hydroxytryptophan, Pharmacological studies. - «J. Pharmacy and Pharmacol.», 1958a, 10: 525.

Bogdanski D. F., Weissbach H., Udenfriend S. Pharmacological studies with the serotonin precursor, 5-hydroxytryptophan. - «J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1958b, v. 122, p. 182-194.

Boling J. L., Blandau R. J. The estrogen-progesterone induction of mating responses in the spayed female rat. - «Endocrinology», 1939, v. 25, p. 359-364.

Bond V. J., Shillito E. E., Vogt M. Influence of age and of testosterone on the response of male rats to para-chlorophenylalanine. - «Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy», 1972, v. 46, p. 46-55.

Bradley P. B., Wolstencroft J. Actions of drugs on single neurones in the brain-stem. - «Brit. Med. Bull.», 1965, v. 21, p. 15-18.

Breitner C., Picchioni A., Chin L., Burton L. E. Effect of electrostimulation on brain 5-hydroxytryptamine concentration.—«Diseases of nervous system», Monograph Suppl., 1961, v. 22, p. 1—4.

Bressler R., Vargas-Cordon M., Lebovitz H. E. Tranlycypromine: a potent insulin secretagogue and hypoglycemic agent. «Diabetes», 1968, v. 17, p. 617—624.

Brodie B., Comer H., Costa E., Dlabac A. The role of brain serotonin in the mechanism of the central action of reserpine.—«J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1966, v. 152, p. 340—349.

Brodie B. B., Spektor S., Shore P. A. Interaction of monoamine oxidase inhibitors with physiological and biochemical mechanisms in brain.—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1959, v. 80, p. 609—614.

Browman L. G. The effect of optic enucleation on the male albino rat.—«Anat. Rec.», 1940, v. 78, p. 59—77.

Brown P. S. The effect of 5-hydroxytryptamine and two of its antagonists on ovulation in the mouse.—«J. Endocrinol.», 1967, v. 37, p. 327—333.

Brown P. S. The effect of drugs on induced ovulation.—«J. Reprod. and Fertil.», 1968, Suppl. 4, p. 61—70.

Brown P. S. Pituitary follicle-stimulating hormone in immature female rats treated with drugs that inhibit the synthesis or antagonise the actions of catecholamines and 5-hydroxytryptamine.—«Neuroendocrinology», 1971, v. 7, p. 183—192.

Brown P. S., Fawke L. Effects of reserpine, p-chlorophenylalanine, α -methyltyrosine, thymoxamine or methallibure on pituitary FSH in male rats.—«J. Reprod. and Fertil.», 1972, v. 28, p. 167—175.

Brownstein M., Holz R., Axelrod J. The regulation of pineal serotonin by a beta adrenergic receptor.—«J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1973, v. 186, p. 109—113.

Brzezinski A., Koren Z., Pfeifer Y., Sulman F. G. The metabolism of serotonin in amniotic fluid.—«J. Obstetr. and Gynaecol. Brit. Common.», 1962, v. 69, p. 661—664.

Bugg Ch., Thewalt U. Crystal structure of serotonin picrate a donor-acceptor complex.—«Science», 1970, v. 170, p. 852—854.

Bulat M., Supek Z. Passage of 5 hydroxytryptamine through the blood-brain barrier, its metabolism in the brain and elimination of 5 hydroxyindolacetic acid from the brain tissue.—«J. Neurochem.», 1968, v. 15, p. 383—389.

Burgus R., Guillemin R. Hypothalamic releasing factors.—«Annual Rev. Biochem.», 1970, v. 39, p. 499—527.

Campos D. G. J., Ladosky W. Some aspects of the influence of serotonin on the metabolism of the hypothalamus as related to sex hormones.—«Neuroendocrinology», 1972, v. 9, p. 133—141.

Cardinali D. P., Hyypä M. T., Wurtman R. J. Fate of intracisternally injected melatonin in the rat brain.—«Neuroendocrinology», 1973, v. 12, p. 30—40.

Cardinali D. P., Larin F., Wurtman R. J. Action spectra for effects of light on hydroxyindole-O methyl transferases in rat pineal, retina and Harderian gland.—«Endocrinology» 1972, v. 91, p. 877—886.

Cardinali D. P., Rosner J. M. Retinal localization of the hydroxyindole-O-methyl transferase (HIOMT) in the rat.—«Endocrinology», 1971, v. 89, p. 301—303.

Cardinali D. P., Wurtman R. J. Hydroxyindole-O-methyl transferases in rat pineal, retina and Harderian gland.—In: IV Internat. Congress of Endocrinology. Abstr. Short Commun., Excerpta Medica, Amsterdam, 1972a, p. 51—52.

Cardinali D. P., Wurtman R. J. Hydroxyindole-O methyl transferase in rat pineal, retina and Harderian gland.—«Endocrinology», 1972b, v. 91, p. 247—252.

Carlsson A. Functional significance of drug-induced changes in brain monoamine levels. «Progress in Brain Research», 1964, v. 8, p. 9—27.

Carlsson A. Selective protection of 5-hydroxytryptamine stores against the action of reserpine by treatment with 5-hydroxytryptophan.—«J. Pharmacy and Pharmacol.», 1967, v. 19, p. 783—784.

Carlsson A., Falck B., Hillarp N. Cellular localisation of brain monoamines.—«Acta physiol. scand.», 1962, v. 56, Suppl. 196, p. 1—28.

Carlsson A., Fuxe K., Ungerstedt U. The effect of imipramine on central

- 5-hydroxytryptamine neurons.— «J. Pharmacy and Pharmacol.», 1968, v. 20, p. 150—151.
- Carlsson A., Jonason J., Lindqvist M., Fuxe K. Demonstration of extracellular 5-hydroxytryptamine accumulation in brain following membrane-pump blockade by chlorimipramine. «Brain Res.», 1969, v. 12, p. 456—460.
- Carlsson A., Rosengren E., Bertler A., Nilsson J. Effect of reserpine on the metabolism of catechol amines.— In: Psychotropic drugs. Garattini S., Chetti V. (eds.). Elsevier, Amsterdam, 1957, p. 363—372.
- Carnicelli A., Saba P., Cella P. L., Marescotti V. Effects of epiphysectomy on karyometry of hypothalamic nuclei in rats.— «Acta endocrinol.», 1963, v. 43, p. 229—234.
- Carraro A., Corbin A., Fraschini F., Martini L. The effect of prepubertal treatment with reserpine on puberty, pituitary luteinizing hormone and the oestrous cycle of the rat.— «J. Endocrinol.», 1965, v. 32, p. 387—393.
- Cegrell L. Adrenergic nerves and monoamine-containing cells in the mammalian endocrine pancreas.— A comparative study.— «Acta physiol. scand.», 1968, Suppl. 314, p. 17—23.
- Chase T., Katz R., Kopin I. Release of [3 H] serotonin from brain slices.— «J. Neurochem.», 1969, v. 16, p. 607—615.
- Chase P. A., Seiden L. S., Moore R. Y. Behavioral and neuroendocrine responses to light mediated by separate visual pathways in the rat.— «Physiology and Behavior», 1969, v. 4, p. 949—952.
- Christenson J., Dairman W., Udenfriend S. On the identity of DOPA decarboxylase and 5-hydroxytryptophan decarboxylase.— «Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.», 1972, v. 69, p. 343—347.
- Chu E. W., Wurtman R. J., Axelrod J. An inhibitory effect of melatonin on the estrous phase of the estrous cycle of the rodent.— «Endocrinology», 1964, v. 75, p. 238—242.
- Clayton J. A., Masuoka D. T. TSH-induced mobilization of serotonin from perivascular mast cells in the rat thyroid.— «Endocrinology», 1968, v. 83, p. 263—271.
- Clayton J. A., Szego C. M. Depletion of rat thyroid serotonin accompanied by increased blood flow as an acute response to thyroid-stimulating hormone.— «Endocrinology», 1967, v. 80, p. 689—698.
- Clementi F., Ceccarelli B., Cerati E., Demonte M., Felici M., Motta M., Picile A. Subcellular localization of neurotransmitters and releasing factors in the rat median eminence.— «J. Endocrinol.», 1970, v. 48, p. 205—213.
- Clineschmidt B. V., Pierce J. E., Lovenberg W. Tryptophan hydroxylase and serotonin in spinal cord and brain stem before and after chronic transection.— «J. Neurochem.», 1971, v. 18, p. 1593—1596.
- Cohen R. A., Wurtman R. J., Axelrod J., Snyder S. H. Some clinical, biochemical, and physiological actions of the pineal gland.— «Ann. Internal Med.», 1964, v. 61, p. 1144—1161.
- Colconi A. H., Masini A. M. Effect of para-chlorophenylalanine on rat thyroid function.— «Acta endocrinol.», 1974, v. 75, p. 717—724.
- Collier H. O. The occurrence of 5-hydroxytryptamine (HT) in nature.— In: 5-Hydroxytryptamine. Ed. G. Lewis. Perg. Press, London, 1958, p. 5—19.
- Collu R., Fraschini F., Martini L. Blockade of ovulation by melatonin.— «Experientia», 1971, v. 27, p. 844—845.
- Collu R., Fraschini F., Martini L. Role of indolamines and catecholamines in the control of gonadotrophin and growth hormone secretion.— «Progress in Brain Research», 1972, v. 39, p. 289—299.
- Collu R., Fraschini F., Visconti P., Martini L. Adrenergic and serotonergic control of growth hormone secretion in adult male rats.— «Endocrinology», 1972, v. 90, p. 1231—1237.
- Collu R., Jequier J.-C., Letarte J., Leboeuf G., Ducharme J. R. Endocrine effects of brain serotonin depletion by 5,6-dihydroxytryptamine in prepubertal male rats.— «Neuroendocrinology», 1974, v. 14, p. 139—150.
- Colombo J. P., Weber J. W., Guidotti G., Kanameishi D., Foa P. P. Liver phosphorylase in normal and adrenalectomized dogs treated with serotonin.— «Endocrinology», 1960, v. 67, p. 693—697.

Cooper A. J., Ashcroft G. Potentiation of insulin hypoglycaemia by M. A. O. I. antidepressant drugs.— «Lancet», 1966, v. 1, p. 407—409.

Cooper A. J., Ashcroft G. Modification of insulin and sulfonylurea hypoglycaemia by monoamine oxidase inhibitor drugs.— «Diabetes», 1967, v. 16, p. 272—274.

Cooper A. J., Keddie K. M. G. Hypotensive collapse and hypoglycaemia after mebanazine — a monoamine-oxidase inhibitor.— «Lancet», 1964, v. 1, p. 1133—1135.

Copp D. H. Calcitonin and parathyroid hormone.— «Annual. Rev. Pharmacol.», 1969, v. 9, p. 327—344.

Coppola J. A. The apparent involvement of the sympathetic nervous system in the gonadotrophin secretion of female rats.— «J. Reprod. and Fertil.», 1968, Suppl. 4, p. 35—45.

Coppola J. A., Leonardi R. G., Lippmann W. Ovulatory failure in rats after treatment with brain norepinephrine depletors. — «Endocrinology», 1966, v. 78, p. 225—228.

Coppola J. A., Leonardi R. G., Lippmann W., Perrine J. R., Ringler I. Induction of pseudopregnancy in rats by depletors of endogenous catecholamines.— «Endocrinology», 1965, v. 77, p. 485—489.

Corbin A., Schottelius B. A. Hypothalamic neurohormonal agents and sexual maturation of immature female rats.— «Amer. J. Physiol.», 1961, v. 201, p. 1176—1180.

Correll J. T., Lyth L. F., Long S., Vanderpoel J. C. Some physiologic responses to 5-hydroxytryptamine creatinine sulfate.— «Amer. J. Physiol.», 1952, v. 169, p. 537—544.

Corrodi H., Fuxe K., Hökfelt T. The effect of immobilization stress on the activity of central monoamine neurons.— «Life Sci.», 1968, v. 7, p. 107—112.

Costa E., Gessa G. L., Kuntzman R., Brodie B. B. The effect of drugs on storage and release of serotonin and catecholamines in brain.— «I — st Internat. Pharmacol. Meeting», 1961, v. 8, 43—74.

Costa E., Revuelta A. (—) p-chloroamphetamine and serotonin turnover in rat brain.— «Neuropharmacol.», 1972, v. 11, p. 291—295.

Crane G. E., Wolfman M. Studies on the urinary excretion of 5-hydroxyindolacetic acid and 17-hydroxycorticosteroids in patients treated with mersalid.— «J. Nervous and Mental Diseases», 1960, v. 130, p. 134—140.

Csaba G., Barath P. Are Langerhans islets influenced by the pineal body?— «Experientia», 1971, v. 27, p. 962.

Csaba G., Barath P. Tritiated 5-hydroxytryptamine uptake of the mast cells in the rat thyroid gland. — «Neuroendocrinology», 1973, v. 12, p. 67—70.

Csaba G., Kiss J., Bodoky M. Uptake of radioactive iodine by the thyroid after pinealectomy.— «Acta biol. Acad. Sci. hung.», 1968, v. 19, p. 35—41.

Csaba B., Yussupova S., Kassay L. The effect of the thyroid gland on the histamine and 5-hydroxytryptamine level of dog, rabbit and rat tissues.— «Acta physiol. Acad. Sci. hung.», 1972, v. 42, p. 41—47.

Curtis D., Davis R. Pharmacological studies upon neurones of the lateral geniculate nucleus of the cat.— «Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy», 1962, v. 18, p. 217—246.

Daane T. A., Parlow A. F. Serum FSH and LH in constant light — induced persistent estrus: short-term and long-term studies.— «Endocrinology», 1971, v. 88, p. 964—968.

Dahlström A., Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. — I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons.— «Acta physiol. scand.», 1965a, v. 62, Suppl. 232, p. 1—55.

Dahlström A., Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. II. Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of bulbospinal neuron systems.— «Acta physiol. scand.», 1965b, v. 64, Suppl. 247, p. 1—36.

Dahlström A., Fuxe K. Monoamines and the pituitary gland.— «Acta endocrinol.», 1966, v. 51, p. 301—314.

Dahlström A., Fuxe K., Hillarp N.—A. Site of action of reserpine.— «Acta pharmacol. et toxicol.», 1965, v. 22, p. 277—292.

D'Angelo S. A., Young R. Chronic lesions and ACTH: effects of thyroid hormones and electrical stimulation.—«Amer. J. Physiol.», 1966, v. 210, p. 795—800.

Das Gupta T. K., Terz J. Influence of pineal body on melanoma of hamsters.—«Nature», 1967, v. 213, p. 1038—1040.

Davidson J. M. Control of gonadotropin secretion in the male.—In: Neuroendocrinology, Martini L., Ganong W. F. (eds) Academic Press, N.—Y., London, 1966, v. 2, p. 565—611.

Davis V., Huff J., Brown H. Free and conjugated serotonin excretion in carcinoid syndrome.—«J. Lab. and Clin. Med.», 1965, v. 66, p. 390—402.

Davison A. N. Physiological role of monoamine oxidase.—«Physiol. Revs.», 1958, v. 38, p. 729—745.

Dayan A. D. Absence of catecholamines from islet cells of human pancreas and a β -cell tumor in man.—«Acta histochem.», 1967, v. 28, p. 186—189.

Debeljuk L. Effect of melatonin on the gonadotrophic function of the male rat under constant illumination.—«Endocrinology», 1969, v. 84, p. 937—939.

Debeljuk L., Feder V. M., Paulucci O. A. Effects of melatonin on changes induced by castration and testosterone in sexual structures of male rats.—«Endocrinology», 1970a, v. 87, p. 1358—1360.

Debeljuk L., Feder V. M., Paulucci O. A. Effect of treatment with melatonin on the pituitary-testicular axis of the male rat.—«J. Reprod. and Fertil.», 1970b, v. 21, p. 363—364.

Debeljuk L., Vilchez J. A., Schnitman M. A., Paulucci O. A., Feder V. M. Further evidence for a peripheral action of melatonin.—«Endocrinology», 1971, v. 89, p. 1117—1119.

De Feo W. J., Reynolds S. R. M. Modification of the menstrual cycle in rhesus monkeys by reserpine.—«Science», 1956, v. 124, p. 726—727.

De Fronzo R. A., Roth W. D. Evidence for the existence of a pineal-adrenal and a pineal-thyroid axis.—«Acta endocrinol.», 1972, v. 70, p. 35—42.

Deguchi T., Barchas J. Effect of p-chlorophenylalanine on tryptophan hydroxylase in rat pineal.—«Nature», 1972, v. 235, p. 92—93.

De Luca F., Cramarossa L., Peruzy A. D., Oliverio V. Variazioni della funzione tiroidea in corso di trattamento con estratto di pineale.—«Rassegna fisiopatol. clin. e terap.», 1961, v. 5, p. 396—405.

De Maio D. Contributo alla conoscenza del meccanismo d'azione della beta-feniletildidrazina (Fenelzina).—«Acta Neurol.», 1959, v. 14, p. 761—777.

De Prosio N., Hurley J. Effects of injecting melatonin and its precursors into the lateral cerebral ventricles on selected organs in rats.—«J. Endocrinol.», 1971, v. 49, p. 545—546.

De Prosio N. D., De Martino L. J., McGuinness E. T. Melatonin's effect on ^{131}I uptake by the thyroid glands in normal and ovariectomized rats.—«Life Sci.», 1968, v. 7, p. 183—188.

De Prosio N. D., Safinski R. J., De Martino L. J., McGuinness E. T. Melatonin and its precursors' effects on ^{131}I uptake by the thyroid gland under different photic conditions.—«Life Sci.», 1969, v. 8, p. 837—842.

De Robertis E. Molecular biology of synaptic receptors.—«Science», 1971, v. 171, p. 963—971.

De Robertis E., Pellegrino de Iraldi A. A plurivesicular component in adrenergic nerve endings.—«Anat. Rec.», 1961, v. 139, p. 299.

De Schaepdryver A. F., Preziosi P. Iproniazide et effets pharmacologiques sur la medullo-corticosurrenale.—«Arch. internat. Pharmacodyn.», 1959, v. 119, p. 506—510.

De Schaepdryver A., Preziosi P., Scapagnini U. Brain monoamines and adrenocortical activation.—«Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy», 1969, v. 35, p. 460—468.

Desjardins C., Ewing L. L., Johnson B. H. Effects of light deprivation upon the spermatogenic and steroidogenic elements of hamster testes.—«Endocrinology», 1971, v. 89, p. 791—800.

Diaz P. M., Ngai S. H., Costa E. Factors modulating brain serotonin turnover.—In: Advances in Pharmacology. Eds. S. Garattini, P. Shore. N. Y.—London, Acad. Press, 1968, v. 6, pt. B, p. 75—92.

Dickson K., Hasty D. Effects of the pineal gland in unilaterally adrenalectomized rats.— «Acta endocrinol.», 1972, v. 70, p. 438—444.

Dixit B. N. Brain 5-hydroxytryptamine and anterior pituitary activation by reserpine and its analogs.— «Arch. internat. pharmacodyn.», 1971, v. 18, p. 100—108.

Dixit B. N., Buckley J. P. Circadian changes in brain 5-hydroxytryptamine and plasma corticosterone in the rat.— «Life Sci.», 1967, v. 6, p. 755—758.

Dixit B. N., Buckley J. P. Brain 5-hydroxytryptamine and anterior pituitary activation by stress.— «Neuroendocrinology», 1969, v. 4, p. 32—41.

Doty E., Jacobson M. Photosensitivity of a localized region of the frog diencephalon.— «J. Neurophysiol.», 1963, v. 26, p. 752—758.

Donofrio R. J., Reiter R. J. Depressed pituitary prolactin levels in blinded anosmic female rats: role of the pineal gland.— «J. Reprod. and Fertil.», 1972, v. 31, p. 159—162.

Donoso A. O., Bishop W., Fawcett C. P., Krulich L., McCann S.M. Effects of drugs that modify brain monoamine concentrations on plasma gonadotropin and prolactin levels in the rat.— «Endocrinology», 1971, v. 89, p. 774—784.

Douglas W. W. 5-hydroxytryptamine and antagonists; polypeptides — angiotensin and kinins.— In: The pharmacological basis of therapeutics. Eds. L. Goodman, A. Gilman. 3-ed. Collier — Mac Millan, London — Toronto, 1966, p. 644—664.

Ebels J., Moszkowska A., Seemama A. Étude in vitro des éstrais épiphysaires fractionnés. Resultats préliminaires.— «C. R. Acad. Sci.», 1965, v. 260, p. 5126—5129.

Ebels J., Prop N. A study of the effect of melatonin on the gonads, the oestrus cycle and the pineal organ of the rat.— «Acta endocrinol.», 1965, v. 49, p. 567—577.

Eble J. N. A study of the potentiation of tryptamine by monoamine oxidase inhibitors in the dog.— «J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1965, v. 148, p. 48—53.

Eechaute W., Lacroix E., Coessens R. L'activité corticosurrénienne sous l'influence de la reserpine et de l'iproniazide.— «Arch. internat. physiol. et biochim.», 1962, v. 70, p. 117—119.

Ehinger B. Biochemical and pharmacological aspects of histochemistry.— In: Fundamentals of biochemical pharmacology, Ed. Z. Bacq, Perg. Press, 1970, p. 109—113.

Eidelberg E., Goldstein G., Deza L. Evidence for serotonin as a possible inhibitory transmitter in some limbic structures.— «Exptl. Brain Res.», 1967, v. 4, p. 73—80.

Ekholm R., Ericson L. E. Monoaminergic mechanisms in the exocrine pancreas of the mouse studied with electron microscopic autoradiography.— «J. Ultrastructure Res.», 1971, v. 36, p. 516.

Ekholm R., Ericson L. E., Lundquist L. Monoamines in the pancreatic islets of the mouse.— «Diabetologia», 1971, v. 7, p. 339—348.

Eleftheriou B., Boehlke K. W. Brain monoamine oxydase in mice after exposure to aggression and defeat.— «Science», 1967, v. 155, p. 1693—1694.

Ellis L. G. The direct action of melatonin and serotonin on testicular androgen production in vitro.— «J. Reprod. and Fertil.», 1969, v. 18, p. 159.

Ellis L. G. Inhibition of rat testicular androgen synthesis in vitro by melatonin and serotonin.— «Endocrinology», 1972, v. 90, p. 17—28.

Ellison N., Weller J., Klein D. C. Development of a circadian rhythm in the activity of pineal serotonin N-acetyltransferase.— «J. Neurochem.», 1972, v. 19, p. 1335—1341.

Endersby C. A., Robson J. M., Sullivan F. M., Wilson C. The effect of 5-hydroxytryptamine on ovulation in rats.— «J. Endocrinol.», 1970, v. 48, p. LXIII—LXIV.

Endröczy E., Lissak K. Effect of hypothalamic and brain stem structure stimulation on pituitary-adrenocortical function.— «Acta physiol. Acad. Sci. hung.», 1963, v. 24, p. 67—77.

Endröczy E., Lissak K., Bohus B., Kovacs S. The inhibitory influence of archicortical structures on pituitary-adrenal function.— «Acta physiol. Acad. Sci. hung.», 1959, v. 16, p. 17—22.

Ericson L. E. Subcellular localization of 5-hydroxytryptamine in the parafollicular gland. An autoradiographic study.— «J. Ultrastructure Res.», 1970, v. 31, p. 162—177.

Ericson L. E. Formation and storage of 5-hydroxytryptamine in thyroid parafollicular cells.— «J. Ultrastructure Res.», 1972, v. 41, p. 467—483.

Ericson L. E., Hakanson R., Melander A., Owman Ch., Sundler H. TSH-induced release of 5-hydroxytryptamine and histamine from rat thyroid mast cells.— «Endocrinology», 1972, v. 90, p. 795—801.

Ericson L. E., Melander A., Owman Ch., Sundler H. Endocytosis of thyroglobulin and release of thyroid hormone in mice by catecholamines and 5-hydroxytryptamine.— «Endocrinology», 1970, v. 87, p. 915—923.

Ersparmer V. Pharmakologische Studien über Enteramin III. Über das Vorhandensein eines enteraminähnlichen Stoffes in Milzextrakten.— «Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.», 1940, B. 120, S. 343.

Ersparmer V. Über den 5-hydroxytryptamin-(Enteramin) Gehalt des Magen-Darmtraktes bei den Wirbeltieren.— «Naturwissenschaften», 1953, v. 40, p. 318—319.

Ersparmer V. Peripheral physiological and pharmacological actions of indolealkylamines.— In: Handbook of Experimental Pharmacology. 5-hydroxytryptamine and related indolealkylamines. Berlin, Springer, 1966, v. 19, p. 270—271.

Ersparmer V., Bertaccini G. Observations on the antidiuretic action and the fate of 5-hydroxy-DL-tryptophan in the rat organism.— «Arch. internat. pharmacodyn.», 1962, v. 137, p. 6—23.

Everett J. W. The time of release of ovulating hormone from the rat hypophysis.— «Endocrinology», 1956, v. 59, p. 580—585.

Falck B., Hellman B. Evidence for the presence of biogenic amines in pancreatic islets.— «Experientia», 1963, v. 19, p. 139—140.

Falck B., Larson B., Mecklenburg C. V., Rosengren E., Svenaeus K. On the presence of a second specific cell system in mammalian thyroid gland.— «Acta physiol. scand.», 1964, v. 62, p. 491—492.

Falck B., Owman Ch. 5-hydroxytryptamine and related amines in endocrine cell system. «Advances Pharmacol.», 1968, v. 6, pt. A, p. 211—231.

Falck B., Owman Ch., Rosengren E. Changes in rat pineal stores of 5-hydroxytryptamine after inhibition of its synthesis or breakdown.— «Acta physiol. scand.», 1966, v. 67, p. 300—305.

Farrell G. Adrenoglomerulotropin.— «Circulation», 1960, v. 21, p. 1009—1015.

Farrell G., Powers D., Otani T. Inhibition of ovulation in the rabbit: seasonal variation and the effects of indoles.— «Endocrinology», 1968, v. 83, p. 599—603.

Feldberg W. Introductory remarks.— «Pharmacol. Revs.», 1966, v. 18, part 1, p. 713—716.

Feldberg W. The role of monoamines in the hypothalamus for temperature regulation.— «J. Neuro-Visceral. Relat.», 1969, Suppl. 9, p. 362—384.

Feldberg W., Sherwood S. A permanent cannula for intraventricular injections in cats.— «J. Physiol. (London)», 1953, v. 120, p. 3—5.

Feldman S., Conforti N., Chowder G., Davidson J. Pituitary adrenal activation in rats with medial basal hypothalamic island.— «Acta endocrinol.», 1970, v. 63, p. 405—415.

Feldman J. M., Lebowitz H. E. Specificity of serotonin inhibition of insulin release from golden hamster pancreas.— «Diabetes», 1970, v. 19, p. 475—479.

Feldman J. M., Lebowitz H. E. Control of insulin and growth hormone secretion by serotonin and dopamine.— In: Internat. Congress of Endocrinology. Abstr. Short Commun., Excerpta Medica, Amsterdam, 1972, Abstr. N 87, p. 35—35.

Ferguson J., Hendriksen S., Cohen H., Barchas G. M. J., Dement W. «Hypersexuality» and behavioral changes in cats caused by administration of p-chlorophenylalanine.— «Science», 1970, v. 168, p. 499—501.

Fernstrom J. D., Wurtman R. J. Brain serotonin content: physiological dependence on plasma tryptophan levels.— «Science», 1971, v. 173, p. 149—152.

Fiore-Donati L., Pollice L., Chicco-Bianchi L. Response of adrenal and preputial glands of rats to administration of 5-hydroxytryptamine.— «Experientia», 1959, v. 15, p. 193—195.

Fischer P., Renson J., Ciccarone P. Effets de la 5-hydroxytryptamine sur la surrenale du rat normal, morphine ou nouveau-ne. — «Arch. internat. physiol. et biochim.», 1959, v. 67, p. 147.

Fiske V. M. Serotonin rhythm in the pineal organ: control by the sympathetic nervous system. — «Science», 1964, v. 146, p. 253—254.

Fiske V. M., Huppert L. C. Melatonin action on pineal varies with photoperiod. — «Science», 1968, v. 162, p. 279.

Fiszer S., De Robertis E. Subcellular distribution and chemical nature of the receptor for 5-hydroxytryptamine in the central nervous system. — «J. Neurochem.», 1969, v. 16, p. 1201—1209.

Flerkó B. Control of gonadotropin secretion in the female. — In: Neuroendocrinology, Martini L., Ganong W. F. (eds.), Academic Press, N.-Y., London, 1967, v. 2, p. 613—668.

Flerkó B. On the mechanism of androgen-sterilization. — Atti Convegno Farmitalia. Ed. Minerva Medica Torino, 1968, p. 27—44.

Flörey E. Neurotransmitters and modulators in the animal kingdom. — «Federation. Proc.», 1967, v. 26, p. 1164—1178.

Fortier C. Hypothalamic control of anterior pituitary. — «Comparative Endocrinology», 1968, v. 1, p. 1—24.

France E. S. Reversal by pargyline of reserpine block of induced ovulation-direct ovarian effects. — «Neuroendocrinology», 1970, v. 6, p. 77—89.

Fraschini F., Mess B., Martini L. Pineal gland, melatonin and the control of luteinizing hormone secretion. — «Endocrinology», 1968a, v. 82, p. 919—924.

Fraschini F., Mess B., Piva F., Martini L. Brain receptors sensitive to indole compounds: Function in control of luteinizing hormone secretion. — «Science», 1968b, v. 159, p. 1104—1105.

Friedman A., Walker C. Circadian rhythms in rat mid-brain and caudate nucleus biogenic amine levels. — «J. Physiol.», (London), 1968, v. 197, p. 77—85.

Frohman L. A. Stimulation of insulin secretion in rats by pargyline and mebanazine. — «Diabetes», 1971, v. 20, p. 266—270.

Fuller R. W. Species difference in lowering of brain 5-hydroxytryptamine by m-chloroamphetamine. — «J. Pharmacy and Pharmacol.», 1972, v. 24, p. 88.

Fuller R. W., Snoddy H., Molloy B. Evidence for a serotonergic pathway influencing pituitary — adrenal function in rats from studies with an inhibitor of serotonin uptake. — In: «Abstr. 56 Annual Meeting Endocrinol. Soc.», Atlanta, USA, 1974, p. A-137 — A-137.

Fuxe K., Corrodi H., Hökfelt T., Jonsson G. Central monoamine neurons and pituitary-adrenal activity. — «Progress in Brain Research», 1970, v. 32, p. 42—56.

Fuxe K., Dahlström A., Hillarp N.-A. Central monoamine neurons and monoamine neuro-transmission. — In: Excerpta Med. Internat. Congress Series. N° 87, Proc. XXIII Internat. Congr. Physiol. Sci. Tokyo, 1965, p. 419—434.

Fuxe K., Grobecker H., Hökfelt T., Jonsson G. Identification of dopamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine varicosities in a fraction containing nerve ending particles. — «Brain Res.», 1967, v. 6, p. 475—480.

Fuxe K., Ungerstedt U. Localization of 5-hydroxytryptamine uptake in rat brain after intraventricular injection. — «J. Pharmacy and Pharmacol.», 1967, v. 19, p. 335—337.

Gaddum J. H. Drugs which antagonize the actions of 5-hydroxytryptamine on peripheral tissues. — In: 5-hydroxytryptamine. Ed. G. Lewis, Perg. Press. London, 1958, p. 195—201.

Gaddum J. H., Picarelli L. P. Two kinds of tryptamine receptor. — «Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy», 1957, v. 12, p. 323—328.

Gagliardino J. J., Hernandez R. E., Rodriguez R. R., Lauri H. C. Stimulatory effect of nialamide on serum levels of insulin. — «Amer. J. Physiol.», 1970, v. 219, p. 314—317.

Gagliardino J. J., Zieher L. M., Iturriza F. C., Hernandez R. F., Rodriguez R. R. Insulin release and glucose changes induced by serotonin. — «Hormone and Metabolic Res.», 1971, v. 3, p. 145—150.

Galansino G., D'Amico G., Kanameishi D., Berlinger F. G., Foa P. P. Hyperglycemic substances originating in the pancreatoduodenal area. — «Amer. J. Physiol.», 1960, v. 198, p. 1059—1062.

- Galton V. A., Ingbar S. H. The influence of reserpine, serotonin and metabolites on the degradation of thyroxine and its derivatives.— «Endocrinology», 1961, v. 68, p. 435—446.
- Ganong W. F., Shepherd M. D., Wall J. R., Van Brunt E. L., Clegg M. T. Penetration of light into the brain of mammals.— «Endocrinology», 1963, v. 72, p. 962—963.
- Garattini S., Valzelli L. Serotonin and electroshock.— In: Psychotropic drugs. S. Garattini, V. Ghetti (eds.), Elsevier Co., Amsterdam, 1957, p. 428—436.
- Garattini S., Valzelli L. Serotonin. Elsevier Co., Amsterdam — London — N. Y., 1965.
- Gaunt R., Renzi A. A., Antanchak N., Miller G. J., Gilman M. Endocrine aspects of the pharmacology of reserpine.— «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1954, v. 59, p. 22—35.
- Gawienowski A. M., Hodgen G. D. Homosexual activity in male rats after p-chlorophenylalanine: effects of hypophysectomy and testosterone.— «Physiol. and Behavior», 1971, v. 7, p. 551—555.
- Georges G. Influence de la 5-hydroxytryptamine sur la reactivite du couple hypophyso — surrenalien chez le Rat. — «C. R. soc. Biol.», 1957, v. 151, p. 692—695.
- Georges G., Herold M. Influence de la serotonine et du mianserilid sur la reactivite de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrenalien chez le rat.— «C. R. soc. Biol.», 1958, v. 152, p. 436—440.
- Gershon M. D., Belshaw B. E., Nunez E. A. Biochemical, histochemical and ultrastructural studies of thyroid serotonin, parafollicular and follicular cells during development in the dog.— «Amer. J. Anat.», 1971, v. 132, p. 5—19.
- Gershon M. D., Drakontides A. B., Ross L. L. Serotonin: synthesis and release from the mesenteric plexus of the mouse intestine.— «Science», 1965, v. 149, p. 197—199.
- Gershon M. D., Ross L. L. Radioisotopic studies of the localization of 5-hydroxytryptamine.— «J. Histochem. and Cytochem.», 1964, v. 12, p. 19—20.
- Gershon M. D., Ross L. L. Radioisotopic studies of the binding, exchange and distribution of 5-hydroxytryptamine synthesized from its radioactive precursor.— «J. Physiol.» (London), 1966, v. 186, p. 451—476.
- Gessa G. L., Tagliamonte A., Tagliamonte P., Brodie B. B. Essential role of testosterone in the sexual stimulation induced by p-chlorophenylalanine in male animals.— «Nature», 1970, v. 227, p. 616—617.
- Giacalone E., Tansella M., Valzelli L., Garattini S. Brain serotonin metabolism in isolated aggressive mice.— «Biochem. Pharmacol.», 1968, v. 17, p. 1315—1327.
- Giarman N. J., Day M. Presence of biogenic amines in the bovine pineal body.— «Biochem. Pharmacol.», 1959, v. 1, p. 235—235.
- Giarman N. J., Freedman, D. X., Picard-Ami L. Serotonin content of the pineal glands of man and monkey. — «Nature», 1960, v. 186, p. 480—481.
- Giordano G., Balestreri R., Jacopino G., Foppiani E., Bertolini S. L'action in vitro de la melatonine sur l' hormonesynthese cortico-surrenale du rat.— «Ann. endocrinol.», 1970, v. 31, p. 1071—1080.
- Girod C. Action de la reserpine sur la corticosurrenale du singe Macacus sylvanus L.— «C. R. soc. Biol.», 1961, v. 155, p. 1628—1630.
- Giulian D., Pohorecky L., McEwen B. Effects of gonadal steroids upon brain 5-hydroxytryptamine levels in the neonatal rat.— «Endocrinology», 1973, v. 93, p. 1329—1335.
- Goldberg M., Salama A. Amphetamine toxicity and brain monoamines in three models of stress.— «Toxicol. and Appl. Pharmacol.», 1969, v. 14, p. 447—456.
- Gorkin V. Z. Monoamine oxidases.— «Pharmacol. Revs.», 1966, v. 18, p. 115—120.
- Gorkin V. Z. Separation of rat liver mitochondrial amine oxidases.— «Experientia», 1969, v. 25, p. 1142—1143.
- Gorski R. A. Modification of ovulatory mechanisms by postnatal administration of estrogen to the rat.— «Amer. J. Physiol.», 1963, v. 205, p. 842—844.
- Green H., Sawyer J. Biochemical-pharmacological studies with 5-hydroxytryptophan, precursor of serotonin.— «Progress in Brain Research», 1964, v. 8, p. 150—167.

- Gromova E. A., Kraus M., Kreček J. Effect of melatonin and 5-hydroxytryptamine on aldosterone and corticosterone production by adrenal glands of normal and hypophysectomized rats.— «J. Endocrinol.», 1967, v. 39, p. 345—350.
- Grossman S. P. Direct adrenergic and cholinergic stimulation of hypothalamic mechanisms.— «Physiology and Behaviour», 1966, v. 1, p. 171—174.
- Guillemin R. Centrally acting drugs and pituitary-adrenal responses to stress.— In: Brain mechanism and drug action, A symposium. Fields W. C. (ed.) Springfield, 1957, p. 99—110.
- Guillemin R. The adeno-hypophysis and its hypothalamic control.— «Annual Rev. Physiol.», 1967, v. 29, p. 313—348.
- Guillemin R., Dear W., Liebelt R. Nychthemeral variations in plasma free corticosteroid of the rat.— «Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.», 1959, v. 101, p. 394—395.
- Gumulka W., Samanin K., Garattini S. Effect of stimulation of midbrain raphe on serotonin (5-HT) level and turnover in different areas of rat brain.— «Europ. J. Pharmacol.», 1969, v. 8, p. 380—384.
- Gyermek L. 5-hydroxytryptamine antagonists.— «Pharmacol. Revs.», 1961, v. 13, p. 399—440.
- Gylfe E., Hellman B., Sehlin J., Täljedal I.-B. Aminoacid conversion into 5-hydroxytryptamine in pancreatic β -cells.— «Endocrinology», 1973, v. 93, p. 932—937.
- Håkanson R., Lombard Des Gouttes M. N., Owman Ch. Activities of tryptophan hydroxylase, DOPA decarboxylase, and monoamine oxidase as correlated with the appearance of monoamines in developing rat pineal gland.— «Life Sci.», 1967, v. 6, p. 2577—2585.
- Håkanson R., Owman Ch. Pineal DOPA decarboxylase and monoamine oxidase activities as related to the monoamine stores.— «J. Neurochem.», 1966, v. 13, p. 597—605.
- Halász B. The endocrine effects of isolation of the hypothalamus from the rest of the brain.— In: Frontiers in Neuroendocrinology. W. F. Ganong and L. Martini (Eds.). Oxford Univ. Press, Oxford, 1969, p. 307—342.
- Halász B., Gorski R. A. Gonadotrophic hormone secretion in female rats after partial or total interruption of neural afferent to the medial basal hypothalamus.— «Endocrinology», 1967, v. 80, p. 608—622.
- Halász B., Pupp L. Hormone secretion of the anterior pituitary gland after physical interruption of all nervous pathways to the hypophyseotrophic area.— «Endocrinology», 1965, v. 77, p. 553—562.
- Halberg F. Eosinopenic effects of tryptamines in mice.— Synergism of effects of cortisone and serotonin.— «Amer. J. Physiol.», 1954, v. 179, p. 309—313.
- Halberg F. 24-hour rhythms at several levels of integration in mice on different lighting regimens.— «Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.», 1958, v. 97, p. 897—900.
- Hamon M., Javoy F., Kordon C., Glowinski J. Synthesis and release of serotonin in the median eminence of the rat.— «Life Sci.», 1970, v. 9, p. 167—172.
- Hanin R., Tait S. A. S., Tait J. F. In vitro effect of ACTH, angiotensins, serotonin and potassium on steroid output and conversion of corticosterone to aldosterone by isolated adrenal cells.— «Endocrinology», 1970, v. 87, p. 1147—1152.
- Hansult C. D., Uphouse L. L., Schlesinger K., Wilson J. R. Induction of estrus in mice: hypophyseal-adrenal effects.— «Hormones and Behavior», 1972, v. 3, p. 113—121.
- Harris G. W. Neural control of pituitary gland. London, Arnold Ltd., 1955.
- Harris G. W., Levine S. Sexual differentiation of the brain and its experimental control.— «J. Physiol.» (London) 1965, v. 181, p. 379—400.
- Harvey J., Heller A., Moore R. The effect of unilateral and bilateral medial forebrain bundle lesions on brain serotonin.— «J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1963, v. 140, p. 103—110.
- Harvey J., Lints C. Lesions in the medial forebrain bundle: relationship between pain sensitivity and telencephalic content of serotonin.— «J. Compar. and Physiol. Psychol.», 1971, v. 74, p. 28—36.
- Harwood C. T., Mason J. N. Acute effects of tranquilizing drugs on the anterior pituitary-ACTH mechanism.— «Endocrinology», 1957, v. 60, p. 239—246.

Haverba
min metabolit
Engl. J. Med
Hayhow
rat.— «J. cor
Heller
v. 31, p. 81
Heller
following cer
1962, v. 11,
Heller A
amines in the
Heller A
xylase in rat
p. 887—888.
Hernand
effect of two
Herz A.
des Hippocar
Pathol. Pharm
Hidaka
serotonin by
v. 166, p. 27
Hillarp
Mechanisms o
held. in Stoc
Hillarp
central neuro
and their reac
p. 727—741.
Hiroshig
activity in th
docrinology»,
Hiroshig
pin-releasing
p. 465—469.
Ho B.
4-tetrahydro-
serotonin in
Hoffman
ment in a dv
Hoffman
the pineal gl
1965, v. 207,
Hoffman
hamsters to
Holman
and caudal n
Holzbau
ration in the
Hope D
dase in mous
Hopsu V
gland of the
1962, v. 40,
Hoyland
nine on the h
v. 40, p. 659
Hyyppä
of male and f
«Psychopharm

- Haverback B. J., Sjoerdsma A., Terry L. L. Urinary excretion of the serotonin metabolite, 5-hydroxyindoleacetic acid in various clinical conditions.— «New Engl. J. Med.», 1956, v. 255, p. 270—272.
- Hayhow W. R., Webb C., Jervie A. The accessory optic fiber system in the rat.— «J. compar. neurol.», 1960, v. 115, p. 187—216.
- Heller A. Neuronal control of brain serotonin.— «Federat. Proc.», 1972, v. 31, p. 81—90.
- Heller A., Harvey J., Moore R. A demonstration of a fall in brain serotonin following central nervous system lesions in the rat.— «Biochem. Pharmacol.», 1962, v. 11, p. 859—866.
- Heller A., Moore R. Effect of central nervous system lesions on brain monoamines in the rat.— «J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1965, v. 150, p. 1—9.
- Heller A., Seiden L., Porcher W., Moore R. 5-hydroxytryptophan decarboxylase in rat brain: effect of hypothalamic lesions.— «Science», 1965, v. 147, p. 887—888.
- Hernandez R. E., Gagliardino J. J., Rodriguez R. R. In vitro insulinogenic effect of two monoamine-oxidase inhibitors. «Diabetes», 1969, v. 18, p. 417—420.
- Herz A., Nacimient A. C. Über die Wirkung von Pharmaka auf Neurone des Hippocampus nach mikroelektrophoretischer Verabfolgung.— «Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.», 1965, B. 251, S. 295—314.
- Hidaka H., Nagatsu T., Takeya K., Matsumoto S., Yagi K. Inactivation of serotonin by sulfotransferase system.— «J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1969, v. 166, p. 272—275.
- Hillarp N.—A., Fuxe K., Dahlström A. Central monoamine neurons.— In: Mechanisms of release of biogenic amines. Proc. Int. Wenner — Gren. Sympos. held in Stockholm, 1965, Perg. Press, 1966a, p. 31—56.
- Hillarp N.—A., Fuxe K., Dahlström A. Demonstration and mapping of central neurons containing dopamine, noradrenaline, and 5-hydroxytryptamine and their reactions to psychopharmaca.— «Pharmacol. Revs.», 1966, v. 18, p. 727—741.
- Hiroshige T., Sakakura M. Circadian rhythm of corticotropin-releasing activity in the hypothalamus of normal and adrenalectomized rats.— «Neuroendocrinology», 1971, v. 7, p. 25—36.
- Hiroshige T., Sakakura M., Itoh Sh. Diurnal variation of corticotropin-releasing activity in the rat hypothalamus. «Endocrinol. Jap.», 1969, v. 16, p. 465—469.
- Ho B. T., Taylor D., Askew W., McIsaac W. Effects of 6-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro- B-carboline on the regional and subcellular distribution of serotonin in mouse and rat brains.— «Life Sci.», 1972, v. 11, pt. I, p. 493—502.
- Hoffmann K. Melatonin inhibits photoperiodically induced testes development in a dwarf hamster.— «Naturwissenschaften», 1972, v. 59, p. 218—219.
- Hoffman R. A., Reiter R. J. Influence of compensatory mechanisms and the pineal gland on dark-induced gonadal atrophy in male hamsters.— «Nature», 1965, v. 207, p. 658—659.
- Hoffman R. A., Reiter R. J. Responses of some endocrine organs of female hamsters to pinealectomy and light.— «Life Sci.», 1966, v. 5, p. 1147—1151.
- Holman R. B., Vogt M. Release of 5-hydroxytryptamine (5-HT) from septum and caudal nucleus.— «J. Physiol.» (London), 1970, v. 210, p. 163.
- Holzbauer M., Vogt M. Depression by reserpine of the noradrenaline concentration in the hypothalamus of the cat.— «J. Neurochem.», 1956, v. 1, p. 8—11.
- Hope D. B., Smith A. D. Distribution and activity of monoamine oxidase in mouse tissues.— «Biochem. J.», 1960, v. 74, p. 101—107.
- Hopsu V. K., Karinkanta H. Activity of monoamine oxidase in the thyroid gland of the rat after thiouracil feeding.— «Ann. med. exptl. et biol. fenniae», 1962, v. 40, p. 1—7.
- Hoyland V. J., Shillito E. E., Vogt M. The effect of parachlorophenylalanine on the behaviour of cats.— «Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy», 1970, v. 40, p. 659—667.
- Hyypä M., Lampinen P., Lehtinen P. Alteration in the sexual behaviour of male and female rats after neonatal administration of p-chlorophenylalanine.— «Psychopharmacology», 1972, v. 25, p. 152—161.

Hyypä M., Wurtman R. Biogenic amines in the pituitary gland: what is their origin and function? Pituitary indolamines.— «Progress in Brain Research», 1973, v. 39, p. 211—215.

Illnerova H. Effect of environmental lighting on serotonin rhythm in rat pineal gland during postnatal development. «Life Sci.», 1971, v. 10, pt. 1, p. 583—590.

Imura H., Nakai Y., Yoshimi T. Effect of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) on growth hormone and ACTH release in man.— «J. Clin. Endocrinol. and Metabol.», 1973, v. 36, p. 204—206.

Ishibashi T., Hahn D. W., Srivastva L., Kumaresan P., Turner C. W. Effect of pinealectomy and melatonin on feed consumption and thyroid hormone secretion rate.— «Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.», 1966, v. 122, p. 644—647.

Ishii S. Classification and identification of neurosecretory granules in the median eminence.— In: Brain-endocrine interaction. Median eminence: structure and function, Karger, Basel, 1972, p. 119—141.

Itoh S., Takahashi H., Sakai T. Atrophy of reproductive organs in male rats housed in continuous darkness.— «J. Reprod. and Fertil.», 1962, v. 4, p. 233—234.

Iturriza F. C., Zieher L. M. Serotonin and specific granulation in the beta cells of the guinea pig after hyperglycemia.— «Acta physiol. latino-amer.», 1971, v. 21, p. 121—125.

Jacobs J. J., Kendall J. W. The effect of the pineal on rhythmic pituitary-adrenal function in the blinded rat.— In: IV Internat. congress of Endocrinology, Abstr., Excerpta Med. Found., Amsterdam, 1972, p. 53.

Jacoby J. H., Greenstein M., Sassin J. F., Weitzman E. D. The effect of monoamine precursors on the release of growth hormone in the rhesus monkey.— «Neuroendocrinology», 1974, v. 14, p. 95—102.

Jaim-Etcheverry G., Zieher L. N. Cytochemical localization of monoamine stores in sheep thyroid gland at the electron microscope level.— «Experientia», 1968a, v. 24, p. 593—595.

Jaim-Etcheverry G., Zieher L. M. Electron microscopic cytochemistry of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the beta cells of guinea pig endocrine pancreas.— «Endocrinology», 1968b, v. 83, p. 917—923.

Jaim Etcheverry G., Zieher L. M. Cytochemistry of 5-hydroxytryptamine at the electron microscope level.— «Z. Zellforsch.», 1968b, v. 86, p. 393—400.

Jaitly K. D., Robson J. M., Sullivan F. M., Wilson C. The inhibition of induced ovulation in immature rats.— «J. Endocrinol.», 1967, v. 37, p. XXXI—XXXII.

Jaitly K. D., Robson J. M., Sullivan F. M., Wilson C. The effects of amine oxidase inhibitors on ovulation, implantation and pregnancy.— «J. Reprod. and Fertil.», 1968, Suppl. 4, p. 75—79.

Janowsky D. S., Fann W. E., Davis J. M. Monoamines and ovarian hormone-linked sexual and emotional changes: a review.— «Archives Sex. Behav.», 1971, v. 1, p. 205—218.

Jean-Hung C. Shin, Eiduson S. Multiple forms of monoamine oxidase in developing brain: tissue and substrate specificities.— «J. Neurochem.», 1971, v. 18, p. 1221—1227.

Johnston J. P. Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue.— «Biochem. Pharmacol.», 1968, v. 17, p. 1285—1297.

Jouan P. Propriétés adrénergiques et adrénergiques de la 5-hydroxytryptamine (serotonine).— «Pathol.-Biol.», 1967, v. 15, p. 1145—1153.

Jouvet M. Neurophysiology of the states of sleep.— «Physiol. Revs.», 1967, v. 17, p. 117—177.

Kamberi I. A. The role of brain monoamines and pineal indoles in the secretion of gonadotrophins and gonadotrophin-releasing factors.— «Progress in Brain Research», 1973, v. 39, p. 261—280.

Kamberi I. A., Danhof I. E. Monoamineoxidase (MAO) activity in hypothalamus (Ht), amygdala and cerebral cortex during the estrous cycle.— «Federat. Proc.», 1968, v. 27, p. 288.

Kamberi I. A., Kobayashi Y. Monoamine oxidase activity in the hypothalamus and various other brain areas and in some endocrine glands of the rat during the estrus cycle.— «J. Neurochem.», 1970, v. 17, p. 261—268.

Kamberi I. A., McCann S. M. Effect of biogenic amines, FSH-releasing factor (FRF) and other substances on the release of FSH by pituitaries incubated in vitro.—«Endocrinology», 1969, v. 85, p. 815—824.

Kamberi I. A., Mical R. S., Porter J. C. Effect of anterior pituitary perfusion and intraventricular injection of catecholamines and indoleamines on LH release.—«Endocrinology», 1970, v. 87, p. 1—12.

Kamberi I. A., Mical R. S., Porter J. C. Effect of melatonin and serotonin on the release of FSH and prolactin.—«Endocrinology», 1971, v. 88, p. 1288—1293.

Kamberi I. A., Schneider H. P. G., McCann S. M. Action of dopamine to induce release of FSH-releasing factor (FRF) from hypothalamic tissue in vitro.—«Endocrinology», 1970, v. 86, p. 278—284.

Kanematsu S., Sawyer C. H. Effects on intrahypothalamic implants of reserpine on lactation and pituitary prolactin content in the rabbit.—«Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.», 1963, v. 113, p. 967—969.

Kappers J. A. Melatonin, a pineal compound. Preliminary investigations on its function in the rat.—«Gen. and Compar. Endocrinol.», 1962, v. 2, p. 16—16.

Karasek M. The role of the pineal body in mammals.—«Polish endocrinol.», 1971, v. 22, p. 315—327.

Karppanen H., Vapaatalo H. Effects of an aldosterone antagonist, spironolactone, on pinealectomized rats.—«Pharmacology», 1971, v. 6, p. 257—264.

Kastin A. J., Redding T. W., Schally A. V. MSH activity in rat pituitaries after pinealectomy.—«Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.», 1967, v. 124, p. 1275—1276.

Kastin A. J., Schally A. V. Autoregulation of release of melanocyte stimulating hormone from the rat pituitary.—«Nature», 1967, v. 213, p. 1238—1240.

Kastin A. J., Schally A. V., Viosca S., Barrett L., Redding T. W. MSH activity in the pituitaries of rats exposed to constant illumination.—«Neuroendocrinology», 1967, v. 2, p. 257—262.

Kastin A. J., Viosca S., Nair R. M. G., Schally A. V., Miller M. C. Interactions between pineal, hypothalamus and pituitary involving melatonin, MSH release-inhibiting factor and MSH.—«Endocrinology», 1972, 91: 1323—1328.

Katsuki Sh. A central control mechanism of the adrenocortical function: with special reference to the functional regulation within the hypothalamus.—«Acta neuroveget.», 1961, v. 23, p. 50—57.

Keller H. H. Depletion of cerebral monoamines by p-chlorophenylalanine in the cat.—«Experientia», 1972, v. 28, p. 177—178.

Khazan N., Sulman F. C., Winnik H. Z. Effect of reserpine on pituitary—gonadal axis.—«Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.», 1960, v. 105, p. 201—204.

Kinell F. A., Benagiano G. The failure of the pineal gland removal in neonatal animals to influence reproduction.—«Acta endocrinol.», 1967, v. 54, p. 189—192.

Kinson G. A., Liu Ch.-Ch. Testicular responses to melatonin and serotonin implanted peripherally in immature rats.—«Life Sci.», 1973, v. 12, pt. 1, p. 173—184.

Kinson G. A., Mac Donald N. E., Liu C.-C. The effect of melatonin and serotonin on blood flow fraction and testosterone metabolism in selected organs of the male rats.—«Canad. J. Physiol. Pharmacol.», 1973, v. 51, p. 313—318.

Kinson G. A., Peat F. The influences of illumination, melatonin and pinealectomy on testicular function in the rat.—«Life Sci.», 1971, v. 10, pt. 1, p. 259—269.

Kinson G. A., Robinson S. Gonadal function of immature male rats subjected to light restriction, melatonin administration and removal of the pineal gland.—«J. Endocrinol.», 1970, v. 47, p. 391—392.

Kinson G. A., Singer B., Grant L. Adrenocortical hormone secretion at various time intervals after pinealectomy in the rat.—«Gen. and Compar. Endocrinol.», 1968, v. 10, p. 447—449.

Kisch E. S. Disparity between the states of pseudopregnancy induced by reserpine and by cervical stimulation in the rat.—«Acta endocrinol.», 1971, v. 67, p. 203—208.

Kitay J. I. Relations entre la glande pineale et la fonction hypophyso-corticosurrenallienne.—«Ann. endocrinol.», 1963, v. 24, p. 227.

Kitay J. I. Possible functions of the pineal gland.— In: *Neuroendocrinol.*, Martini L., Ganong W. F. (eds.) V. 2, N. Y. Acad. Press, 1967, p. 641-664.

Kitay J. I., Altschule M. D. The pineal gland.— Harvard Univ. press, Cambridge, Mass, 1954.

Kivalo E., Marjanen P., Rinne U. K. Response of the hypothalamic neurosecretory substance to serotonin.— «Acta endocrinol.», 1958, v. 28, p. 553-557.

Kivalo E., Rinne U. K. Effect of 5-hydroxytryptamine on the nucleus supraopticus and observations on its effect on the neurosecretory material in the median eminence, quantitative studies.— «Ann. med. exptl. et biol. fenniae», 1959, v. 37, p. 262-268.

Klein D. C., Reiter R. J., Weller J. L. Pineal N-acetyltransferase activity in blinded and anosmic male rats.— «Endocrinology», 1971, v. 89, p. 1020-1023.

Klein D. C., Weller J. L. Indole metabolism in the pineal gland: a circadian rhythm in N-acetyltransferase.— «Science», 1970, v. 169, p. 1093-1095.

Klein D. C., Weller J. L. Rapid light-induced decrease in pineal serotonin N-acetyltransferase activity.— «Science», 1972, v. 177, p. 532-533.

Knigge K. M. Adrenocortical response to stress in rats with lesions in hippocampus and amygdala.— «Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.», 1961, v. 108, p. 18-24.

Kobayashi F., Hara K., Miyaka T. Effects of steroids on the release of luteinizing hormone in the rat.— «Endocrinol. Jap.», 1969, v. 16, p. 251-260.

Kobayashi T., Kobayashi B., Kato J., Minaguchi H. Fluctuations in monoamine oxidase activity in the hypothalamus of rat during estrous cycle after castration.— «Endocrinol. Jap.», 1964, v. 11, p. 283-290.

Kobayashi B., Ui M., Warashina Y. The role of serotonin in carbohydrate metabolism. II. The effect of serotonin on glycogen content of liver, heart and diaphragm in rats.— «Endocrinol. Jap.», 1960, v. 7, p. 239-248.

Koe K. Tryptophan hydroxylase inhibitors.— «Federation Proc. 1971», v. 30, p. 886-896.

Koe B. K., Weissman A. Marked depletion of brain serotonin by p-chlorophenylalanine.— «Federation Proc.», 1966a, v. 25, p. 452-452.

Koe B. K., Weissman A. P-Chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin.— «J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1966b, v. 154, p. 499-516.

Koe B. K., Weissman A. The pharmacology of parachlorophenylalanine, a selective depletor of serotonin stores.— In: *Advances in Pharmacology*, ed. Garrattini S., P. Shore. N. Y. London, Acad. Press, 1968, v. 6, pt. B, p. 29-47.

Kopin I. J. Storage and metabolism of catecholamines: the role of monoamine oxidase.— «Pharmacol. Revs.», 1964, v. 16, p. 179-191.

Kopin I., Pare C., Axelrod J., Weissbach H. 6-Hydroxylation, the major metabolic pathway for melatonin.— «Biochim. et biophys. acta», 1960, v. 40, p. 377-378.

Kopin I. J., Pare C. M. B., Axelrod J., Weissbach H. The fate of melatonin in animals.— «J. Biol. Chem.», 1961, v. 236, p. 3072-3075.

Kordon C. Effects of selective experimental changes in regional hypothalamic monoamine levels on superovulation in the immature rat.— «Neuroendocrinology», 1969, v. 4, p. 129-138.

Kordon C., Blake C. A., Terkel J., Sawyer C. H. Participation of serotonin-containing neurons in the suckling-induced rise in plasma prolactin levels in lactating rats.— «Neuroendocrinology», 1973/1974, v. 13, p. 213-223.

Kordon C., Glowinski J. Role of hypothalamic monoaminergic neurones in the gonadotrophin release-regulating mechanisms.— «Neuropharmacology», 1972, v. 11, p. 153-162.

Kordon C., Gogan F., Hery M., Rotsztein W. H. Interference of serotonin containing neurons with pituitary gonadotropins release-regulation.— «Gynecol. Invest.», 1971/1972, v. 2 (1-6), p. 166-121.

Kordon C., Javoy F., Vassent G., Glowinski J. Blockade of superovulation in the immature rat by increased brain serotonin.— «Europ J. Pharmacol.», 1968, v. 4, p. 169-174.

Koren Z., Brzezinski A., Pfeifer Y., Sulman F. G. The onset of serotonin production in the newborn.— «J. Obstet. Gynaecol. Brit. Common.», 1961, v. 68, p. 991-993.

Koren Z., Brzezinski A., Pfeifer Y., Sulman F. G. Serotonin production in spontaneous and caesarean delivery.—*J. Obstet. Gynaecol. Brit. Common.*, 1963, v. 70, p. 483—486.

Koren Z., Eckstein B., Brzezinski A., Sulman F. G. Adrenaline, noradrenaline and serotonin estimations in urine and amniotic fluid during delivery.—*J. Obstet. Gynaecol. Brit. Common.*, 1961, v. 68, p. 438—440.

Koren Z., Pfeifer Y., Sulman F. G. Deleterious effect of the monoamine oxidase inhibitor pargyline on pregnant rats.—*Fertility and Sterility*, 1965a, v. 16, p. 393—400.

Koren Z., Pfeifer Y., Sulman F. G. Serotonin content of human placenta and fetus during pregnancy.—*Amer. J. Obstetr. and Gynecol.*, 1965b, v. 93, p. 411—415.

Koren Z., Pfeifer Y., Sulman F. G. Role of serotonin in pregnancy and in delivery.—*Harefuach*, 1966a, v. 71, p. 286—289.

Koren Z., Pfeifer Y., Sulman F. G. Distribution and placental transfer of C^{14} -serotonin in pregnant rats.—*Amer. J. Obstetr. and Gynecol.*, 1966b, v. 95, p. 290—295.

Korman M., Penttilä A. Distribution of endogenous and administered 5-hydroxytryptamine in the rat testis and epididymis.—*Ann. med. exptl. et biol. fenniae*, 1968, v. 46, p. 468—473.

Kostowski W., Giacalone E., Garattini S., Valzelli L. Studies of behavioural and biochemical changes in rats after lesion of midbrain raphe.—*Europ. J. Pharmacol.*, 1968, v. 4, p. 371—376.

König A., Ellendorf F., Elsaesser V. Effect of melatonin on puberal male rats.—*Acta endocrinol.*, 1971, Suppl. 155, p. 43.

Krieger D. Factors influencing the circadian periodicity of adrenal steroid levels.—*Trans. N. Y. Acad. Sci.*, 1970, Ser. 11, v. 32, p. 316—329.

Krieger H., Krieger D. Chemical stimulation of the brain: effect on adrenal corticoid release.—*Amer. J. Physiol.*, 1970, v. 218, p. 1632—1642.

Krieger D., Rizzo F. Serotonin mediation of circadian periodicity plasma 17-hydroxycorticosteroids.—*Amer. J. Physiol.*, 1969, v. 217, p. 1703—1707.

Krnjević K., Phillis J. W. Ionophoretic studies of neurones in the mammalian cerebral cortex.—*J. Physiol.*, London, 1963, v. 165, p. 274—304.

Kuhar M. J., Aghajanian G. K., Roth R. H. Tryptophan hydroxylase activity and synaptosomal uptake of serotonin in discrete brain regions after midbrain raphe lesions: correlations with serotonin levels and histochemical fluorescence.—*Brain Res.*, 1972, v. 44, p. 165—176.

Kuhar M., Roth R., Aghajanian G. Selective reduction of tryptophan hydroxylase activity in rat forebrain after midbrain raphe lesions.—*Brain Res.*, 1971, v. 35, p. 167—176.

Kuhar M. J., Roth R. H., Aghajanian G. K. Synaptosomes from forebrains of rats with midbrain raphe lesions: selective reduction of serotonin uptake.—*J. Pharmacol. and Exptl. Therap.*, 1972, v. 181, p. 36—45.

Kuntzman R., Shore P. A., Bogdanski D., Brodie B. B. Microanalytical procedures for fluorometric assay of brain dopa-5HTP decarboxylase, norepinephrine and serotonin, and a detailed mapping of decarboxylase activity in brain.—*J. Neurochem.*, 1961, v. 6, p. 226—233.

Kuschke H. J., Gruner H. Reserpin als thyroxin-antagonist.—*Klin. Wochenschr.*, 1954, v. 32, p. 563—564.

Labhsetwar A. P. Effects of serotonin on spontaneous ovulation in rats.—*Nature*, 1971, v. 229, p. 203—204.

Labhsetwar A. P. Role of monoamines in ovulation: evidence for a serotonergic pathway for inhibition of spontaneous ovulation.—*J. Endocrinol.*, 1972, v. 54, p. 269—275.

Ladosky W., Gaziri L. C. J. Brain serotonin and sexual differentiation of the nervous system.—*Neuroendocrinology*, 1970, v. 6, p. 168—174.

Larson B., Owman Ch., Sundler F. Monoaminergic mechanisms in parafollicular cells of the mouse thyroid gland.—*Endocrinology*, 1966, v. 78, p. 1109—1114.

Larsson K., Södersten P. Lordosis behavior in male rats treated with estrogen in combination with tetrabenazine and nialamide.—*Psychopharmacology*, 1971, v. 21, p. 13—16.

Lawton I. E., Schwartz N. B. Pituitary LH content in rats exposed to continuous illumination.— «Endocrinology», 1965, v. 77, p. 1140—1142.

Lengvari I., Halász B. Evidence for diurnal fluctuation in plasma corticosterone levels after fornix transection in the rat.— «Neuroendocrinology», 1973, v. 11, p. 191—196.

Lerner A. B., Case J. D., Takahashi Y. Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid.— «J. Biol. Chem.», 1960, v. 235, p. 1992—1997.

Lerner A. B., Case J. D., Takahashi Y., Lee H. T., Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes.— «J. Amer. Chem. Soc.», 1958, v. 80, p. 2587.

Lernmark A. The significance of 5-hydroxytryptamine for insulin secretion in the mouse.— «Horm. Metab. Res.», 1971, v. 3, p. 305—309.

Levine R. A., Pesch L. A., Klatskin G., Giarmian N. J. Effect of serotonin on glycogen metabolism in isolated rat liver.— «J. Clin. Invest.», 1964, v. 43, p. 797—809.

Levy J. La serotonine.— «Rev. physiologie», 1957, v. 4, p. 879—931.

Lewis G. P. 5-Hydroxytryptamine.— «J. Pharmacy and Pharmacol.», 1958, v. 10, p. 529—539.

Lidbrink P., Jonsson G., Fuxe K. The effect of imipraminelike drugs and antihistamine drugs on uptake mechanisms in the central noradrenaline and 5-hydroxytryptamine neurons. «Neuropharmacology», 1971, v. 10, p. 521—536.

Lints C., Harvey J. Altered sensitivity to footshock and decreased brain content of serotonin following brain lesions in the rat.— «J. Compar. and Physiol. Psychol.», 1969, v. 67, p. 23—31.

Lippmann W. Relationship between hypothalamic norepinephrine and serotonin and gonadotrophin secretion in the hamster.— «Nature», 1968, v. 218, p. 173—174.

Lisk R. D., Kannwischer L. R. Light: evidence for its direct effect on hypothalamic neurons.— «Science», 1964, v. 146, p. 272—273.

Liu C. C., Kinson G. A. Testicular gametogenic and endocrine responses to melatonin and serotonin peripherally administered to mature rats.— «Contraception», 1973, v. 7, p. 153—163.

Lomax P. The distribution of morphine following intracerebral microinjection.— «Experientia», 1966, v. 22, p. 249—250.

Lovenberg W., Jequier E., Sjoerdsma A. Tryptophan hydroxylation: measurement in pineal gland, brainstem and carcinoid tumor.— «Science», 1967, v. 155, p. 217—219.

Lu K.-H., Amenomori Y., Chen Ch.-L., Meites T. Effect of central acting drugs on serum and pituitary prolactin levels in rats.— «Endocrinology», 1970, v. 87, p. 667—672.

Lu K.-H., Meites J. Effects of serotonin precursors and melatonin on serum prolactin release in rats.— «Endocrinology», 1973, v. 93, p. 152—155.

Lundquist I. Insulin secretion. Its regulation by monoamines and acid amyloglucosidase.— «Acta physiol. scand.» 1971, Suppl. 372, p. 1—47.

Lundquist I., Ekholm R., Ericson L. E. Monoamines in the pancreatic islets the mouse: 5-hydroxytryptamine as an intracellular modifier of insulin secretion, and the hypoglycaemic action of monoamine oxidase inhibitors.— «Diabetologia» 1971, v. 7, p. 414—422.

Lynch H. J. Diurnal oscillations in pineal melatonin content.— «Life Sci.», 1971, v. 10, pt. 1, p. 791—795.

Maayan M. L., Miller S. L., Ingbar S. H. Effects of serotonin on iodide and intermediary metabolism in isolated thyroid cells.— «Endocrinology», 1971, v. 88, p. 620—626.

McCann S. M., Kalra R. S., Donoso A. O., Bishop W., Schneider H. P. G., Fawcett C. P., Krulich L. The role of monoamines in the control of gonadotropin and prolactin secretion.— In: Brain-endocrine interaction. Median Eminence: structure and function.— Int. Symp. Munich, 1971, Knigge K. M., Scott D. E. Weindl A. (Eds.), S. Karger, Basel, 1972, p. 224—235.

McCann S. M., Porter J. C. Hypothalamic pituitary stimulating and inhibiting hormones.— «Physiol. Rev.», 1969, v. 49, p. 240—284.

McGuire K., Möller H. Differential responsiveness of dermal and epidermal

melanocytes of *Rana pipiens* to hormones.— «Endocrinology», 1966, v. 78, p. 367—372.

Machado C. R. S., Wragg L. E., Machado A. B. M. Circadian rhythm of serotonin in the pineal body of immunosympathectomized immature rats.— «Science», 1969, v. 164, p. 442—443.

Melsaac W. M., Farrell G., Taborsky R. G., Taylor A. N. Indole compounds: isolation from pineal tissue.— «Science», 1965, v. 148, p. 102—103.

Melsaac W. M., Page J. H. The metabolism of serotonin (5-hydroxytryptamine).— «J. Biol. Chem.», 1959, v. 234, p. 858—864.

Melsaac W. M., Taborsky R. G., Farrell G. 5-methoxytryptophol: effect on estrus and ovarian weight.— «Science», 1964, v. 145, p. 63—64.

Magnus R. D., Krause F. W., Riedel B. E. Release of thyroidal serotonin by reserpine, methyldopa and guanethidine.— «Biochem. Pharmacol.», 1964, v. 13, p. 115—117.

Makara G. B., Stark E., Marton J., Meszaros T. Corticotrophin release induced by surgical trauma after transection of various afferent nervous pathways to the hypothalamus.— «J. Endocrinol.», 1972, v. 53, p. 389—395.

Makara G. B., Stark E., Palkovits M. Afferent pathways of stressful stimuli: corticotrophin release after hypothalamic deafferentation.— «J. Endocrinol.», 1970, v. 47, p. 411—416.

Mandell A. I., Chapman L. H., Rand R. W., Walter R. D. Plasma corticosteroids: changes in concentration after stimulation of hippocampus and amygdala.— «Science», 1963, v. 139, p. 1212—1212.

Mansour T. E., Sutherland E. W., Rall T. W., Bueding E. The effect of serotonin (5-hydroxytryptamine) on the formation of adenosine 3',5'-phosphate by tissue particles from the liver fluke, *Fasciola hepatica*.— «J. Biol. Chem.», 1960, v. 235, p. 466—470.

Marks B., Hall M., Bhattacharya A. Psychopharmacological effects and pituitary-adrenal activity.— «Progr. Brain Res.», 1970, v. 32, p. 56—70.

Marley P. B. Antifertility action of 5-hydroxytryptamine at the time of implantation: mechanism in the rat and action in the mouse, guinea-pig and rabbit.— «J. Reproduc. and Fertil.», 1974, v. 36, p. 267—274.

Martini L., Fraschini F., Motta M. Neural control of anterior pituitary functions.— «Recent Progress Hormone Research.», 1968, v. 24, p. 439—485.

Matsui T., Kobayashi H. Histochemical demonstration of monoamine oxidase in the hypothalamo-hypophyseal system of the tree sparrow and the rat.— «Z. Zellforsch.», 1965, v. 68, p. 172—182.

Matthews M. J., Benson B. Further evidence for the polypeptidic nature of pineal antigonadotropin.— In: IV Internat. Congress of Endocrinology. Abstr. Short. Commun., Excerpta Medica, Amsterdam, 1972, p. 53—53.

Matthews M. J., Benson B., Rodin A. E. Antigonadotropic activity in a melatonin-free extract of human pineal glands. «Life Sci.», 1971, v. 10, pt 1, p. 1375—1379.

Matussek N. Hirnamine und Psychotrope Pharmaka.— «Umschau», 1966, II. 12, S. 400—405.

Matussek N., Patschke. Beziehungen des Schlaf-und Wachrhythmus zum Noradrenalin-und Serotoningehalt im Zentralnervensystem von Hamstern. «Med. Exptl.», 1963, B. 11, s. 81—87.

Maupin B. La Serotonine. Dosage. Metabolisme. Pharmacologie. Quelques aspects biologiques.— «Biol. med.», 1960, v. 49, p. 75—164.

Mayer S. W., Kelly F. H., Morton M. E. The direct antithyroid action of reserpine, chlorpromazine and other drugs.— «J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1956, v. 117, p. 197—201.

Maynert E. W., Levy R. Stress-induced release of brain norepinephrine and its inhibition by drugs.— «J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1964, v. 143, p. 90—95.

Meek K., Fuxe K., Anden N.-E. Effect of antidepressant drugs of the imipramine type on central 5-hydroxytryptamine neurotransmission.— «Europ. J. Pharmacol.», 1970, v. 9, p. 325—332.

Meites K. Induction of lactation in rabbits with reserpine.— «Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.», 1957, v. 96, p. 728—730.

Melander A. Amines and mouse thyroid activity: a thyroidstimulating effect of 5-hydroxytryptamine and dopamine.— «Acta endocrinol.», 1969, v. 62, p. 565—576.

Melander A. Amines and mouse thyroid activity: release of thyroid hormone by catecholamines and indoleamines and its inhibition by adrenergic blocking drugs.— «Acta endocrinol.», 1970, v. 65, p. 371—384.

Melander A. Thyroid hormone secretion. Its regulation by intrathyroidal amines.— «Acta physiol. scand.», 1971, Suppl. v. 370, p. 1—31.

Melander A., Ericson L. E., Hakanson R., Owman Ch., Sundler F. On the role of amine-containing thyroid mast cells in thyroid hormone secretion.— «Acta endocrinol.», 1971, Suppl. v. 155, p. 12—12.

Melander A., Owman Ch., Sundler F. TSH-induced appearance and stimulation of amine-containing mast cells in the mouse thyroid.— «Endocrinology», 1971, v. 89, p. 528—533.

Melander A., Ericson L. E., Sundler F. Sympathetic regulation of thyroid hormone secretion.— «Life Sci.», 1974, v. 14, p. 237—246.

Melander A., Sundler F. Interactions between catecholamines, 5-hydroxytryptamine and TSH on the secretion of thyroid hormone.— «Endocrinology», 1972a, v. 90, p. 188—193.

Melander A., Sundler F. Significance of thyroid mast cells in thyroid hormone secretion.— «Endocrinology», 1972b, v. 90, p. 802—807.

Melander A., Sundler F., Westgren U. Intrathyroidal amines and the synthesis of thyroid hormone.— «Endocrinology», 1973, v. 93, p. 193—200.

Mess B. Endocrine and neurochemical aspects of pineal function.— «Internat. Rev. Neurobiol.», 1968, v. 11, p. 171—198.

Mess B., Heizer A., Toth A., Tima L. Luteinization induced by pinealectomy in the polyfollicular ovaries of rats bearing anterior hypothalamic lesions.— In: The pineal gland. G. E. Wolstonholme & Knight J. (eds.). Churchill Livingstone, Edinburgh & London, 1971 p. 229—240.

Mess B., Tima L., Trentini G. P. The role of pineal principles in ovulation.— «Progress in Brain Research.», 1973, v. 39, p. 251—259.

Meyer C., Wurtman R. J., Altschule M., Lazo-Wasem E. A. The arrest of prolonged estrus in middle aged rats by pineal gland extracts.— «Endocrinology», 1961, v. 68, p. 795—800.

Meyerson B. J. The effect of neuropharmacological agents on hormone-activated estrus behaviour in ovariectomised rats.— «Arch. internat. pharmacodyn.», 1964a, v. 150, p. 4—33.

Meyerson B. J. Estrus behaviour in spayed rats after estrogen and progesterone treatment in combination with reserpine or tetrabenazine.— «Psychopharmacology», 1964b, v. 6, p. 210—218.

Meyerson B. J. The effect of imipramine and related antidepressive drugs on estrus behaviour in ovariectomised rats activated by progesterone, reserpine or tetrabenazine in combination with estrogen.— «Acta physiol. scand.», 1966, v. 67, p. 411—422.

Meyerson B. J. Amphetamine and 5-hydroxytryptamine inhibition of copulatory behaviour in the female rat.— «Ann. med. exptl. et biol. fenniae», 1968, v. 46, p. 394—398.

Meyerson B. J. Monoamines and hormone activated oestrus behaviour in the ovariectomized hamster.— «Psychopharmacology», 1970, v. 18, p. 50—57.

Meyerson B. J., Lewander T. Serotonin synthesis inhibition and estrous behaviour in female rats.— «Life Sci.», 1970, v. 9, pt. 1, p. 661—671.

Meyerson B. J., Sawyer Ch. H. Monoamines and ovulation in the rat.— «Endocrinology», 1968, v. 83, p. 170—176.

Michaelson I. A., Whittaker V. P. The subcellular localization of 5-hydroxytryptamine in guinea pig brain.— «Biochem. Pharmacol.», 1963, v. 12, p. 203—211.

Miline R. Le comportement du noyau supraoptique sous l'influence de la melatonine.— «Acta anat.», 1968, v. 69, p. 302—302.

Millard S. A., Costa E., Gal E. M. On the control of brain serotonin turnover rate by end product inhibition.— «Brain Res.», 1972, v. 40, p. 545—551.

- Milofsky A. H. The fine structure of the pineal in the rat, with special reference to parenchyma.— *Anat. Rec.*, 1957, v. 127, p. 435—436.
- Mitchell J. A., Hutchins M., Schindler W. J., Crichlow V. Increases in plasma growth hormone concentration and nasoanal length in rats following isolation of medial basal hypothalamus.— *Neuroendocrinology*, 1973, v. 12, p. 161—173.
- Mitler M. M., Morden B., Levine S., Dement W. The effect of parachlorophenylalanine on the mating behavior male rats.— *Physiology and Behavior*, 1972, v. 8, p. 1147—1150.
- Miyawaki H., Ui M., Kobayashi B. Pituitary adrenocorticotrophic hormone liberation by serotonin.— *Endocrinol. Jap.*, 1961, v. 8, p. 148—152.
- Moberg G. P., Scapagnini U., de Groot J., Ganong W. Effect of sectioning the fornix on diurnal fluctuation in plasma corticosterone levels in the rat.— *Neuroendocrinology*, 1971, v. 7, p. 11—15.
- Moore R. Y., Heller A., Bhatnager R. K., Wurtman R. J., Axelrod J. Central control of the pineal gland: visual pathways.— *Arch. Neurol.*, 1968, v. 18, p. 208—218.
- Moore R. Y., Klein D. C. Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin-N-acetyltransferase activity.— *Brain Res.*, 1974, v. 71, p. 17—33.
- Morin L. P. Ovulatory and body weight response of the hamster to constant light or pinealectomy.— *Neuroendocrinology*, 1973, v. 12, p. 192—198.
- Moszkowska A. L'antagonisme epiphysohypophysaire.— *Ann. endocrinol.*, 1963, v. 24, p. 215—225.
- Moszkowska A., Kordon C., Ekels J. Biochemical fractions and mechanisms involved in the pineal modulation of pituitary gonadotropin release.— In: The pineal gland. G. E. Wolstenholme and J. Knight (Eds.), Churchill Livingstone, Edinburgh and London, 1971, p. 241—258.
- Moszkowska A., Scemama A., Lombard M. N., Hery M. Experimental modulation of hypothalamic content of the gonadotropic releasing factors by pineal factors in the rat.— *J. Neural. Trans.*, 1973, v. 34, p. 11—22.
- Motta M., Fraschini F., Martini L. Endocrine effects of pineal gland and of melatonin.— *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.*, 1967, v. 126, p. 431—435.
- Motta M., Schiaffini O., Piva F., Martini L. Pineal principles and the control of adrenocorticotropin secretion.— In: The pineal gland. G. Wolstenholme, J. Knight (Eds.) Churchill Livingstone, Edinburgh and London, 1971, p. 279—301.
- Moussatche H., Alvares-Pereiro H. A. Release of adrenocorticotropin by 5-hydroxytryptamine.— *Acta physiol. latino-amer.*, 1957, v. 7, p. 71—75.
- Müller E. E., Ginstina G., Miedico D., Pecile A., Cocchi D., King F. W. Circadian pattern of bioassayable and radioimmunoassayable growth hormone in the pituitary of female rats.— *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.*, 1970, v. 135, p. 934—939.
- Müller J., Huber R. Effects of sodium deficiency, potassium deficiency and uremia upon the steroidogenic response of rat adrenal tissue to serotonin, potassium and adrenocorticotropin.— *Endocrinology*, 1969, v. 85, p. 43—49.
- Myers R. D. Injection of solutions into cerebral tissue. Relation between volume and diffusion.— *Physiology and Behavior*, 1966, v. 1, p. 171—174.
- Myers R. D., Beleslin D. B. The spontaneous release of 5-hydroxytryptamine and acetylcholine within the diencephalon of unanaesthetized Rhesus monkey.— *Exptl. Brain Res.*, 1970, v. 11, p. 539—552.
- Myers R. D., Tytell M., Kawa A., Rudy T. Micro-injection of ³H-acetylcholine, ¹⁴C-serotonin and ³H-norepinephrine into the hypothalamus of the rat: diffusion into tissue and ventricles.— *Physiology and Behavior*, 1971, v. 7, p. 743—751.
- Nagle C. A., Cardinali D. P. Factors influencing circadian rhythms in pineal and retinal melatonin synthesis.— In: IV Internat. Congress of Endocrinology. Abstr. Short Commun., Excerpta Medica, Amsterdam, 1972, p. 52—52.
- Nagle C. A., Cardinali D. P., Rosner J. M. Light regulation of rat retinal hydroxyindole-o-methyl transferase (HIOMT) activity.— *Endocrinology*, 1972, v. 91, p. 423—426.

- Narang G. D., Singh D. V., Turner C. W. Effect of melatonin on thyroid hormone secretion rate and feed consumption of female rats. — «Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.», 1967, v. 125, p. 184—188.
- Naumenko E. V. Role of adrenergic and cholinergic structures in the control of the pituitary-adrenal system. — «Endocrinology», 1967, v. 80, p. 69—76.
- Naumenko E. V. Hypothalamic chemoreactive structures and the pituitary-adrenal function. Effect of local injection of norepinephrine, carbachol and serotonin into the brain of guinea pigs with intact brains and after mesencephalic transection. — «Brain Res.», 1968, v. 11, p. 1—10.
- Naumenko E. V. Effect of local injection of 5-hydroxytryptamine into rhinencephalic and mesencephalic structures on pituitary-adrenal function in guinea pigs. — «Neuroendocrinology», 1969, v. 5, p. 81—88.
- Naumenko E. V. Central regulation of the pituitary adrenal complex. — Plenum Publ. Corporat., N.-Y. and London, 1973.
- Naumenko E. V., Maslova L. N., Onistchenko L. S., Popova N. K. Melatonin and serotonin receptors of the brain and the control of the pituitary-adrenal complex. — In: 7th Conf. Europ. Compar. Endocrinol., Abstracts, Budapest, 1973, p. 65—65.
- Nauta W. J. H. Hippocampal projections and related neural pathways to the midbrain in the cat. — «Brain», 1958, v. 81, p. 319—340.
- Nauta W. J. H. Limbic system and hypothalamus: anatomical aspects. — «Physiol. Revs.», 1960, v. 40, p. 102—104.
- Neff N. H., Barrett R. E., Costa E. Kinetic and fluorescent histochemical analysis of the serotonin compartments in rat pineal gland. — «Europ. J. Pharmacol.», 1969, v. 5, p. 348—356.
- Ng L. K., Chase T. N., Kopin I. Release of [3 H] dopamine by 5-hydroxytryptophan. — «Brain Res.», 1972, v. 45, p. 499—505.
- Nobin A., Baumgarten H., Björklund A., Lachenmayer L., Stenevi U. Axonal degeneration and regeneration of the bulbo-spinal indolamine neurons after 5, 6-dihydroxytryptamine treatment. — «Brain Res.», 1973, v. 56, p. 1—24.
- Norris J. T. Effects of ovarian subcapsular and intraperitoneal injections of melatonin on compensatory ovarian hypertrophy. — «Anat. Rec.», 1970, v. 166, p. 355—355.
- Nunez E., Gershon M. D. Synthesis and storage of serotonin by parafollicular (C) cells of the thyroid gland of active, prehibernating and hibernating bats. — «Endocrinology», 1972, v. 90, p. 1008—1024.
- Nunez E. A., Gershon M. D. Species differences in mast cells of the thyroid gland. — «Endocrinology», 1973, v. 92, p. 152—159.
- Okada F. The maturation of the circadian rhythm of brain serotonin in the rat. — «Life Sci.», 1971, v. 10, pt. 1, p. 77—86.
- Okinaka S., Ibayashi H., Motohashi K., Fujita T., Yoshida S., Oshawa N., Effect of electrical stimulation of the limbic system on pituitary — adrenocortical function: posterior orbital surface. — «Endocrinology», 1960a, v. 67, p. 319—325.
- Okinaka S., Ibayashi H., Motohashi K., Fujita T., Yoshida S., Oshawa N., Murakawa S. Regulation of the pituitary adrenocortical function through the limbic system and reticular formation. — «Acta endocrinol.», 1960b, v. 35, Suppl. 51, p. 43—44.
- Oomura Y., Ooyama, Yamamoto T., Ono T., Kobayashi N. Behavior of hypothalamic unit activity during electrophoretic application of drugs. — «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1969, v. 157, p. 642—665.
- Orsi L., Denari J. H., Nagle C. A., Martin J. C. Neuroendocrine effects of ocular melatonin. — In: IV Internat. Congress of Endocrinology. Abstr. Short Commun., Excerpta Medica, Amsterdam, 1972, p. 51—51.
- Orts R. J., Benson B. Inhibitory effects on serum and pituitary LH by a melatonin-free extract of bovine pineal glands. — «Life Sci.», 1973, v. 12, pt II, p. 513—519.
- Osman P., Welschen R. W., Moll J. Anti-gonadotropic and antigrowth effects of the pineal gland in immature female rats. — «Neuroendocrinology», 1972, v. 10, p. 121—123.

O'St
treated in
O'St
nin. — «En
O'St
pothalam
phan. — «
Ota
pregnant
nol.», 1968
Owm
scand.», 1
Owm
normal an
ress in Bra
Owm
gland. — «
Paaso
perientia»,
Paaso
nate on the
exptl. et h
Page
v. 34, p. 5
Panda
rotrophin s
Paren
lamic nerv
hypothalam
Pastar
thyroid. II
acetylcholin
TPNII. — «
Pastar
ro. — «J. Cel
Pazo J
of the thyro
1963, v. 18
Peat K
to blinding
v. 17, p. 25
Pecile
roendocrinol
don, 1967, v
Pellegri
vesicles of r
pharmacol.»,
Pellegri
the synaptic
290.
Pellegri
of normal, c
1966, v. 5,
Pellegri
content and
v. 1, p. 691—
Penttilä
didymis of th
503.
Peters
chlorophenyla
«Biochem. Ph
14 E. B. Haym

O'Steen W. K. Serotonin suppression of luteinization in gonadotrophin-treated immature rats.— «Endocrinology», 1964, v. 74, p. 885—888.

O'Steen W. K. Suppression of ovarian activity in immature rats by serotonin.— «Endocrinology», 1965, v. 77, p. 937—939.

O'Steen W. K., Vaughan G. M. Radioactivity in the optic pathway and hypothalamus of the rat after intraocular injection of tritiated 5-hydroxytryptophan.— «Brain Res.», 1968, v. 8, p. 209—212.

Ota M., Hsieh K. S. Failure of melatonin to inhibit ovulation induced with pregnant mare serum and human chorionic gonadotrophins in rats.— «J. Endocrinol.», 1968, v. 41, p. 601—602.

Owman Ch. New aspects of the mammalian pineal gland.— «Acta physiol. scand.», 1964, v. 63, Suppl. 240, p. 1—40.

Owman Ch. Localization of neuronal and parenchymal monoamines under normal and experimental conditions in the mammalian pineal gland.— «Progress in Brain Research», 1965, v. 10, p. 423—453.

Owman Ch. On the significance of the 5-hydroxytryptamine stores in pineal gland.— «Advances Pharmacol.», 1968, v. 6, pt. A, p. 167—169.

Paasonen M. K. 5-hydroxytryptamine in mammalian thyroid gland.— «Experientia», 1958, v. 14, p. 95—96.

Paasonen M. K., Peltola P. The effect of methimazole and potassium thiocyanate on the 5-hydroxytryptamine content of the rat thyroid gland.— «Ann. med. exptl. et biol. fenniae», 1960, v. 38, p. 227—230.

Page J. H. Serotonin (5-hydroxytryptamine).— «Physiol. Revs.», 1954, v. 34, p. 563—588.

Panda J. N., Turner C. W. The role of melatonin in the regulation of thyrotrophin secretion.— «Acta endocrinol.», 1968, v. 57, p. 363—373.

Parent A., Saint-Jacques C., Poirier L. Effect of interrupting the hypothalamic nervous connections on the norepinephrine and serotonin content of the hypothalamus.— «Experimental Neurology», 1969, v. 23, p. 67—75.

Pastan I., Johnson P., Kendig E., Field J. B. Pyridine nucleotides in the thyroid. II. The effect of thyroid-stimulating hormone, epinephrine, serotonin, acetylcholine, menadione, and glucose concentration on the levels of TPN and TPNH.— «J. Biol. Chem.», 1963, v. 238, p. 3366—3368.

Pastan I., Wollman S. H. Colloid droplet formation in dog thyroid in vitro.— «J. Cell. Biol.», 1967, v. 35, p. 262—266.

Pazo J. H., Houssay A. B., Davison T. A., Chait R. J. On the mechanism of the thyroid hypertrophy in pinealectomized rats.— «Acta physiol. latino amer.», 1963, v. 18, p. 332—340.

Peat F., Kinson G. A. Testicular steroidogenesis in vitro in the rat in response to blinding, pinealectomy and to the addition of melatonin.— «Steroids», 1971, v. 17, p. 251—264.

Pecile A., Müller E. E. Control of growth hormone secretion. In: Neuroendocrinology, Eds. L. Martini & W. F. Ganong. Acad. Press., N. Y. London, 1967, v. 1, p. 537—564.

Pellegrino De Iraldi A., Gueudet R. Catecholamine and serotonin in granulated vesicles of nerve endings in the pineal gland of the rat.— «Internat J. Neuropharmacol.», 1969, v. 8, p. 9—14.

Pellegrino De Iraldi A., Suburo A. M. Action of p-chlorophenylalanine on the synaptic vesicles from rat pineal nerves.— «Experientia», 1971, v. 27, p. 289—290.

Pellegrino De Iraldi A., Zieher L. M. Noradrenaline and dopamine content of normal, decentralized and denervated pineal glands of the rat.— «Life Sci.», 1966, v. 5, p. 149—154.

Pellegrino De Iraldi A., Zieher L., De Robertis E. 5-hydroxytryptamine content and synthesis of normal and denervated pineal gland.— «Life Sci.», 1963, v. 1, p. 691—696.

Penttilä A., Kormanen M. Monoamine oxidase activity in the testis and epididymis of the rat.— «Ann. med. Exptl. et biol. fenniae», 1968, v. 46, p. 557—563.

Peters D. A., Filczewski M., Mazurkiewicz-Kwilecki J. M. Effect of para-chlorophenylalanine on catecholamine synthesis in rat brain, heart, adrenals.— «Biochem. Pharmacol.», 1972, v. 21, p. 2282—2284.

- Petkov P. De l'activite monoaminooxydasique dans le pancreas de l'homme et de certains mammiferes: rat blanc, cobaye, chat et lapin.—«Ann. Histochem.», 1965, v. 10, p. 17—24.
- Petroza Garcia E., Cardinali D. P., Laborde N. P., Garcia Bienere W., Nagle C. A., Rosner J. M. Binding of estradiol to macromolecules in the rat neurohypophysis: effects of time of the day, pinealectomy and melatonin administration.—«Neuroendocrinology», 1974, v. 14, p. 174—186.
- Pfeifer Y., Sadowsky E., Sulman F. G. Prevention of serotonin abortion in pregnant rats by five serotonin antagonist. «Obstetr. and Gynecol.», 1966, v. 33, p. 709—714.
- Piacek B., Meites J. Stimulation by light of gonadotropin release from transplanted pituitaries of hypophysectomized rats.—«Neuroendocrinology», 1967, v. 2, p. 129—137.
- Platt R., Sears H. T. N. Reserpine in severe hypertension.—«Lancet», 1956, v. 1, p. 401—403.
- Popova N. K., Maslova L. N., Naumenko E. V. Serotonin and the regulation of the pituitary-adrenal system after deafferentation of the hypothalamus.—«Brain Res.», 1972, v. 47, p. 61—67.
- Poloni A. Discussion. In: Psychotropic Drugs. Garattini S., Ghetti V. (eds.) Elsevier, Amsterdam, 1957, p. 436—436.
- Porter J. C., Mical R. S., Cramer O. M. Effect of serotonin and other indoles on the release of LH, FSH, and prolactin.—«Gynecol. Invest.», 1971/1972, v. 2, p. 13—22.
- Potter W. Z., Zaharko D. S., Beck L. V. Possible role of hydrazine group in hypoglycemia associated with the use of certain monoamine oxidase inhibitors (MAOI's).—«Diabetes», 1969, v. 18, p. 538—541.
- Poulson E., Robson J. M. Effect of phenelzine and some related compounds on pregnancy and sexual development.—«J. Endocrinol.», 1964, v. 30, p. 205—215.
- Praag van H. M., Leijnse B. The influence of some antidepressives of the hydrazine type on the glucose metabolism in depressed patients.—«Clin. chim. acta.», 1963, v. 8, p. 466—475.
- Preziosi P., Scapagnini U., Nistico G. Brain serotonin depletors and adrenocortical activation.—«Biochem. Pharmacol.», 1968, v. 17, p. 1309—1313.
- Puntriano G., Meites J. The effects of continuous light or darkness on thyroid function in mice.—«Endocrinology», 1951, v. 48, p. 217—224.
- Quay W. B. Reduction of mammalian pineal weight and lipid during continuous light. —«Gen. and Compar. Endocrinol.», 1961, v. 1, p. 211—217.
- Quay W. B. Circadian rhythm in rat pineal serotonin and its modification by estrous cycle and photoperiods.—«Gen. and Compar. Endocrinol.», 1963, v. 3, p. 473—479.
- Quay W. B. Circadian and estrous rhythms in pineal melatonin and 5-hydroxy indole-3-acetic acid.—«Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.», 1964, v. 115, p. 710—713.
- Quay W. B. Indole derivatives of pineal and related neural and retinal tissues.—«Pharmacol. Revs.», 1965, v. 17, p. 321—345.
- Quay W. B. 24-hour rhythms in pineal 5-hydroxytryptamine and hydroxyindole-O-methyl transferase activity in the macaque.—«Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.», 1966, v. 121, p. 946—948.
- Quay W. B. The significance of darkness and monoamine oxidase in the nocturnal changes in 5-hydroxytryptamine and hydroxyindole-O-methyltransferase activity of the macaque's epiphysis cerebri.—«Brain Res.», 1966/1967, v. 3, p. 277—286.
- Quay W. B. Lack of day night rhythm and effect of darkness in rat pineal content of N acetylserotonin-O-methyltransferase.—«Physiologist», 1967, v. 10, p. 286—286.
- Quay W. B. Differences in circadian rhythms in 5-hydroxytryptamine according to brain region.—«Amer. J. Physiol.», 1968, v. 215, p. 1448—1453.
- Quay W. B. Endocrine effects of the mammalian pineal.—«Amer. Zoologist», 1970, v. 10, p. 237—246.
- Quay W. B., Halevy A. L. Experimental modification of the rat pineal's

content of
35; 1—7.
Quick
tion by se
v. 89, p. 1
Ralph
sists in
p. 1361—13
Ramey
vous system
Rappo
1948, v. 109
Ratner
hibiting act
319.
Ray P.
genesis in t
Reichl
1963, v. 299
Reichl
tuitary glan
1966, v. 2,
Reid V.
nes and tem
Reiss M.
pineal extrac
p. 107—118
Reiter
Zoologist», 1
Reiter
male hamste
my.—«Anat
Reiter
hamsters.—
Reiter
gonadal dege
p. 571—581.
Reiter
roendocrine
Reiter
sters mainta
«Neuroendoc
Reiter
a review.—
Reiter
roid glands
Zoologist», 1
Reiter
riod and the
male hamster
Reiter
responses in
basal hypoth
Reiter
course of con
ternat. J. Fe
Relkin
lesions in ad
Relkin
plasma prola
p. 278—284.

content of serotonin and related indole amines.— «Physiol. Zoologist», 1962, 35, 1—7.

Quickel R. E., Feldman J. M., Lebovitz H. E. Inhibition of insulin secretion by serotonin and dopamine: species variation.— «Endocrinology», 1971, v. 89, p. 1295—1302.

Ralph C. L., Mull D., Lynch H. K., Hedlund L. A melatonin rhythm persists in rat pineals in darkness.— «Endocrinology», 1971, v. 89, p. 1361—1366.

Ramey E. R., Goldstein M. S. The adrenal cortex and the sympathetic nervous system.— «Physiol. Revs.», 1957, v. 37, p. 155—195.

Rapport M. M., Green A. A., Page I. Crystalline serotonin.— «Science», 1948, v. 108, p. 329—329.

Ratner A., Talwalker P. K., Meites J. Effect of reserpine on prolactin-inhibiting activity of rat hypothalamus.— «Endocrinology», 1965, v. 77, p. 315—319.

Ray P. D., Hanson R. L., Lardy H. A. Inhibition by hydrazine of gluconeogenesis in the rat.— «J. Biol. Chem.», 1970, v. 245, p. 690—696.

Reichlin S. Medical progress. Neuroendocrinology.— «New Engl. J. Med.», 1963, v. 299, p. 1182—1191.

Reichlin S. Regulation of somatotrophic hormone secretion.— In: The pituitary gland. Harris G. W., Donovan B. T. (Eds.). Berkeley, California Press, 1966, v. 2, p. 270.

Reid W. D., Volicer L., Smookler H., Beaven M., Brodie B. B. Brain amines and temperature regulation.— «Pharmacology», 1968, v. 1, p. 329—344.

Reiss M., Davis R. H., Sideman M. B., Mauer I., Plichta E. S. Action of pineal extracts on the gonads and their function.— «J. Endocrinol.», 1963, v. 27, p. 107—118.

Reiter R. J. Pineal function in androgensterilized female rats.— «Amer. Zoologist», 1967, v. 7, p. 712—712.

Reiter R. J. Morphological studies on the reproductive organs of blinded male hamsters and the effect of pinealectomy or superior cervical ganglionectomy.— «Anat. Rec.», 1968a, v. 160, p. 13—24.

Reiter R. J. The pineal gland and gonadal development in male rats and hamsters.— «Fertility and Sterility», 1968b, v. 19, p. 1009—1017.

Reiter R. J. Surgical procedures involving the pineal gland which prevent gonadal degeneration in adult male hamsters.— «Ann. endocrinol.», 1972, v. 33, p. 571—581.

Reiter R. J. Involvement of pineal indoles and polypeptides with the neuroendocrine axis.— «Progress in Brain Research», 1973, v. 39, p. 281—287.

Reiter R. J. Influence of pinealectomy on the breeding capability of hamsters maintained under natural photoperiodic and temperature conditions.— «Neuroendocrinology», 1973/1974, v. 13, p. 366—370.

Reiter R. J., Fraschini F. Endocrine aspects of the mammalian pineal gland: a review.— «Neuroendocrinology», 1969, v. 5, p. 219—255.

Reiter R. J., Hoffman R. A., Hester R. J. Inhibition of I^{131} uptake by thyroid glands of male rats treated with melatonin and pineal extract.— «Amer. Zoologist», 1965, v. 5, p. 727—728.

Reiter R. J., Hoffman R. A., Hester R. J. The effects of thiourea, photoperiod and the pineal gland on the thyroid, adrenal and reproductive organs of female hamsters.— «J. Exptl. Zool.», 1966, v. 162, p. 263—268.

Reiter R. J., Sorrentino S. Prevention of pineal-mediated reproductive responses in light-deprived hamsters by partial or total isolation of the medial basal hypothalamus.— «J. Neuro-Visceral Relat.», 1972, v. 32, p. 355—367.

Reiter R. J., Vaughan M. K., Vaughan G. M. Melatonin action on the time course of compensatory ovarian hypertrophy in the Swiss-Webster mouse.— «Internat. J. Fertility», 1972, v. 17, p. 59—62.

Relkin R. Relative efficacy of pinealectomy hypothalamic and amygdaloid lesions in advancing puberty.— «Endocrinology», 1971, v. 88, p. 415—418.

Relkin R. Effects of variations in environmental lighting on pituitary and plasma prolactin levels in the rat.— «Neuroendocrinology», 1972a, v. 9, p. 278—284.

Relkin R. Effects of pinealectomy and constant light and darkness on thyrotropin levels in the pituitary and plasma of rat.— «Neuroendocrinology», 19726, v. 10, p. 46—52.

Relkin R. Effect of pinealectomy on adrenal secretion of testosterone in castrate rats.— «Acta endocrinol. panamer.», 19728, v. 3, p. 129—133.

Relkin R. Effect of pinealectomy, constant light and darkness on growth hormone levels in the pituitary and plasma of the rat.— «J. Endocrinol.», 1972, v. 53, p. 289—293.

Relkin R., Adachi M., Kahan S. A. Effects of pinealectomy and constant light and darkness on prolactin levels in the pituitary and plasma and on pituitary ultrastructure of the rat.— «J. Endocrinol.», 1972, v. 54, p. 263—268.

Rerup C., Melander A. On the bioassay of thyrotrophin in plasma.— «Acta endocrinol.», 1965, v. 50, p. 177—194.

Ritzen M., Hammarström L., Ullberg S. Autoradiographic distribution of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan in the mouse.— «Biochem. Pharmacol.», 1965, v. 14, p. 313—321.

Roberts M., Straughan D. Excitation and depression of cortical neurones by 5-hydroxytryptamine.— «J. Physiol.», (London), 1967, v. 193, p. 269—294.

Robinson B. Breast changes in the male and female with chlorpromazine or reserpine therapy.— «Med. J. Australia», 1957, v. 2, p. 239—241.

Robson J. M., Botros M. The effect of 5-hydroxytryptamine and of monoamine oxidase inhibitors on sexual maturity.— «J. Endocrinol.», 1961, v. 22, p. 165—176.

Robson J. M., Sullivan F. M., Wilson C. The effect of naturally occurring amines on pregnancy in mice.— «J. Endocrinol.», 1969, v. 45, p. VIII—IX.

Roche J. F., Foster D. L., Karsch F. J., Dziuk P. J. Effect of castration and infusion of melatonin on levels of luteinizing hormone in sera and pituitaries of ewes.— «Endocrinology», 1970, v. 87, p. 1205—1210.

Rodin A. E. The growth and spread of Walker 256 carcinoma in pinealectomized rats.— «Cancer. Res.», 1963, v. 23, p. 1545—1548.

Rodriguez E. M. Comparative and functional morphology of the median eminence.— In: Brain endocrine Interaction. Median eminence: structure and function Internat. Sympos. Munich, 1971, Knigge R. M., Scott D. E., Meindl A (Eds.) S. Karger, Basel, 1972, p. 319—334.

Rodriguez de Lores Arnaiz G., De Robertis E. Cholinergic and non-cholinergic nerve endings in the rat brain. II. Subcellular localization of monoamine oxidase and succinate dehydrogenase.— «J. Neurochem.», 1962, v. 9, p. 503—508.

Rodriguez De Lores Arnaiz G., De Robertis E. 5-Hydroxytryptophane decarboxylase activity in nerve endings of the brain.— «J. Neurochem.», 1964, v. 11, p. 213—218.

Rosencrans J. A. Brain amine changes in stressed and normal rats pretreated with various drugs.— «Arch. internat. pharmacodyn.», 1969, v. 180, p. 460—470.

Rosencrans J., Sheard M. Effects of an acute stress on forebrain 5-hydroxytryptamine (5-HT) metabolism in C. N. S. lesioned and drug pretreated rats.— «Europ. J. Pharmacol.», 1969, v. 6, p. 197—199.

Rosengren E. On the role of monoamine oxidase for the inactivation of dopamine in brain.— «Acta physiol. scand.», 1960a, v. 49, p. 370—375.

Rosengren E. Are dihydroxyphenylalanine decarboxylase and 5-hydroxytryptophan decarboxylase individual enzymes?— «Acta physiol. scand.», 19606, v. 49, p. 364—369.

Ross L. L., Gershon M. D. Radioautographic localization of 5-hydroxytryptamine.— «J. Cell. Biol.», 1963, v. 19, p. 61A.

Roth W. D. Comments on J. Ariens Kappers review observations on pineal activity.— «Amer. Zoologist», 1964, v. 4, p. 53—57.

Rowe J. W., Richert J. R., Klein D. C., Reichlin S. Relation of the pineal gland and environmental lighting to thyroid function in the rat.— «Neuroendocrinology», 1970, v. 6, p. 247—254.

Rubin R. T., Mandell A. G., Crandall P. H. Corticosteroid responses to limbic stimulation in man localization of stimulus sites.— «Sciences», 1966, v. 153, p. 767—768.

Rubin B. D., Traum R. E. The effect of melatonin on ovarian compensatory hypertrophy in the rat.— «J. Endocrinol.», 1971, v. 50, p. 179—180.

Rubinstein L., Sawyer Ch. Role of catecholamines in stimulating the release of pituitary ovulating hormone(s) in rats.— «Endocrinology», 1970, v. 86, p. 988—995.

Rust Ch. C., Meyer R. K. Hair color, molt, and testis size in male, short-tailed weasels treated with melatonin.— «Science», 1969, v. 165, p. 921—922.

Rüther E., Ackenheil M., Matussek N. Beitrag zum Noradrenalin- und Serotonin-Stoffwechsel im Rattenhirn nach Stress-Zuständen. — «Arzneimittel-Forsch.», 1966, B. 16, s. 261—263.

Sadowsky A., Pfeifer Y., Sadowsky E., Tsur C., Sulman F. G., Serotonin metabolism in habitual abortion.— «Obstetr. and Gynecol.», 1963, v. 22, p. 778—781.

Sadowsky E., Weinstein D., Pfeifer Y., Polishuk W. Z., Sulman F. G. Prevention of serotonin abortion by serotonin antagonists in rats.— «Arch. internat. pharmacodyn.», 1973, v. 205, p. 305—316.

Salmoiraghi G. C. B. Central adrenergic synapses.— «Pharmacol. Revs.», 1966, v. 18, p. 717—726.

Salmoiraghi G. C., Stefanis C. Patterns of central nervous responses to suspected transmitters.— «Arch. ital. biol.», 1965, v. 103, p. 705—724.

Samanin R., Ghezzi D., Garattini S. Effect of imipramine and desipramine on the metabolism of serotonin in midbrain raphe stimulated rats.— «Europ. J. Pharmacol.», 1972, v. 20, p. 281—283.

Sanders-Bush E., Bushing J. A., Sulser F. Long-term effects of p-chloroamphetamine on tryptophan hydroxylase activity and on the levels of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindole acetic acid in brain.— «Europ. J. Pharmacol.», 1972a, v. 20, p. 385—388.

Sanders-Bush E., Bushing J., Sulser F. p-Chloroamphetamine inhibition of cerebral tryptophan hydroxylase.— «Biochem. Pharmacol.», 1972b, v. 21, p. 1501—1510.

Sapeika N. The effect of chlorpromazine, iproniazid, and chloroquine on adrenal ascorbic acid in the rat.— «Arch. internat. pharmacodyn.», 1959, v. 122, p. 196—200.

Scapagnini U., Moberg G. P., Van Loon G. R., De Groot J., Ganong W. F. Relation of brain 5-hydroxytryptamine content to the diurnal variation in plasma corticosterone in the rat.— «Neuroendocrinology», 1971, v. 7, p. 90—96.

Scapagnini U., Preziosi P. Role of brain norepinephrine and serotonin in the tonic and phasic regulation of hypothalamic hypophyseal adrenal axis.— «Arch. internat. pharmacodyn.», 1972, v. 196 (Suppl.), p. 205—220.

Scepvic M. Contribution a l'étude histophysiologique de la glande thyroïde chez les rat epiphysectomisés.— «Ann. endocrinol.», 1963, v. 24, p. 371—376.

Schally A. V., Kastin A. J. Hypothalamic neuroendocrine mediators.— «Acta physiol. polon.», 1971, v. 22, Suppl. 3, p. 5—20.

Schanberg S. M., Giarman N. J. Drug-induced alterations in the sub-cellular distribution of 5-hydroxytryptamine in rats' brain.— «Biochem. Pharmacol.», 1962, v. 11, p. 187—194.

Scheving L. E., Dunn J. D., Pauly J. E., Harrison W. H. Circadian variation in rat serum 5-hydroxytryptamine and effects of stimuli on the rhythm.— «Amer. J. Physiol.», 1972, v. 222, p. 252—255.

Schneider H. P. G., McCann S. M. Possible role of dopamine as transmitter to promote discharge of LH-releasing factor.— «Endocrinology», 1969, v. 85, p. 121—132.

Schneider H. P. G., McCann S. M. Mono and indolamines and control of LH-secretion.— «Endocrinology», 1970, v. 86, p. 1127—1133.

Schneline R. R., Scott K. G. Mast-cell disruption and I^{131} distribution in the rat.— «Cancer Res.», 1958, v. 18, p. 932—937.

Schümann H. J. Formation of adrenergic transmitters.— In: Adrenergic Mechanisms.— Ciba found. Sympos. London, 1960.

Scott D. E., Knigge K. M. Ultrastructural changes in the medial eminence of the rat following deafferentiation of the basal hypothalamus.— «Z. Zellforsch.», 1970, v. 105, p. 1—32.

Segal D. S., Whalen R. E. Effect of chronic administration of p-chlorophenylalanine on sexual receptivity of the female rat.— «Psychopharmacology», 1970, v. 16, p. 434—438.

- Selye H. The mast cells. Butterworth, Washington, D. C., 1965.
- Setckleiv J., Skang A. E., Kaada B. R. Increase of plasma 17-hydroxy-corticosteroids by cerebral cortical and amygdaloid stimulation in the cat.—«J. Endocrinol.», 1961, v. 22, p. 119—127.
- Share N. N., Melville K. G. Centrally mediated sympathetic cardiovascular responses induced by intraventricular norepinephrine.—«J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1963, v. 141, p. 15—21.
- Sheard M. H. The effect of p-chlorophenylalanine on behavior in rats: relation to brain serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid.—«Brain Res.», 1969, v. 15, p. 524—528.
- Sheard M. H., Aghajanian G. Neural release of brain serotonin and body temperature.—«Nature», 1967, v. 216, p. 495—496.
- Shein H. M. Control of melatonin synthesis by noradrenaline in rat pineal organ cultures.—In: The pineal gland. G. E. Wolstenholme & J. Knight (Eds). Churchill, Livingstone, Edinburg & London, 1971, p. 197—212.
- Shein H. M., Wurtman R. J. Stimulation of [14 C]tryptophan 5-hydroxylation by norepinephrine and dibutyl adenosine 3',5'-monophosphate in rat pineal organ cultures.—«Life Sci.», 1971, v. 10, pt. 1, p. 935—940.
- Shein H. M., Wurtman R. J., Axelrod J. Synthesis of serotonin by pineal glands of the rat in organ culture.—«Nature», 1967, v. 213, p. 730—731.
- Sheridan M. N., Reiter R. J., Jacobs J. J. An interesting anatomical relationship between the hamster pineal gland and the ventricular system of the brain.—«J. Endocrinol.», 1969, v. 45, p. 131—132.
- Shields P., Eccleston D. Effect of electrical stimulation of rat midbrain on 5-hydroxytryptamine synthesis as determined by a sensitive radioisotope method.—«J. Neurochem.», 1972, v. 19, p. 265—272.
- Shillito E. E. The effect of parachlorophenylalanine on social interactions of male rats.—«Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy», 1970, v. 38, p. 305—315.
- Shore P. A. Release of serotonin and catecholamines by drugs.—«Pharmacol. Revs.», 1962, v. 14, p. 531—550.
- Simmons J. E., Lusk M. Response of neonatal female rats to reserpine and testosterone.—«Acta endocrinol.», 1969, v. 61, p. 302—306.
- Singh D. V., Narang G. D., Turner C. W. Effect of melatonin and its withdrawal on thyroid hormone secretion rate of female rats.—«J. Endocrinol.», 1969, v. 43, p. 489—490.
- Singh D. V., Turner C. W. Effect of melatonin upon thyroid hormone secretion rate in female hamsters and male rats. «Acta endocrinol.», 1972, v. 69, p. 35—40.
- Sirek A. Nature and site of origin of the hyperglycaemic substance released following an injection of growth hormone.—«Nature», 1957, v. 179, p. 376.
- Sirek A., Geerling E., Sirek O. V. Serotonin as the hyperglycemic substance released by growth hormone.—«Amer. J. Physiol.», 1966, v. 211, p. 1018—1020.
- Skanse B., Hanson A. Increased thyroid function and the urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid.—«Lancet», 1962, v. 282, p. 1072.
- Slusher M. A., Hyde I. E. Effect of limbic stimulation of release of corticosteroids into the adrenal venous effluent of the cat.—«Endocrinology», 1961, v. 69, p. 1080—1084.
- Smelik P. G. ACTH secretion after depletion of hypothalamic monoamines by reserpine implants.—«Neuroendocrinology», 1967, v. 2, p. 247—254.
- Smith A. R., Ariëns Kappers J., Jongkind J. F. Alteration in the distribution of yellow fluorescing rabbit pinealocytes produced by p-chlorophenylalanine and different conditions of illumination. «J. Neural. Transm.», 1972, v. 33, p. 91—111.
- Smith A. R., Jongkind J. F., Ariëns Kappers J. Distribution and quantification of serotonin-containing and autofluorescent cells in the rabbit pineal organ.—«Gen. and Compar. Endocrinol.», 1972, v. 18, p. 364—371.
- Smyth G. A., Lazarus L. Growth hormone regulation by melatonin and serotonin.—«Nature», 1973, v. 244, p. 230—231.
- Snyder S. H., Axelrod J. Influence of light and the sympathetic nervous system on 5-hydroxytryptophan decarboxylase (5-HTPD) activity in the pineal gland.—«Federation. Proc.», 1964, v. 23, p. 206—206.

Snyder S. H., Axelrod J. Circadian rhythm in pineal serotonin: effect of monoamine oxidase inhibition and reserpine.— «Science», 1965, v. 149, p. 542—544.

Snyder S. H., Axelrod J., Fischer J., Wurtman R. J. Neural and photic regulation of 5-hydroxytryptophan decarboxylase in the rat pineal gland.— «Nature», 1964, v. 203, p. 981—982.

Snyder S. H., Axelrod J., Zweig M. Circadian rhythm in the serotonin content of the rat pineal gland: regulating factors.— «J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1967, v. 158, p. 206—213.

Snyder S. H., Zweig M., Axelrod J., Fischer J. E. Control of the circadian rhythm in serotonin content of the rat pineal gland. «Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.», 1965, v. 53, p. 301—305.

Sorensen J., Harvey J. Decrease of brain acetylcholine after septal lesions in rats: correlation with thirst. — «Physiology and Behavior», 1971, v. 6, p. 723—725.

Sorrentino S., Benson B. Effects of blinding and pinealectomy on the reproductive organs of adult male and female rats.— «Gen. and Compar. Endocrinol.», 1970, v. 15, p. 242—246.

Sorrentino S., Reiter R. J. Lack of pineal-induced gonadal regression in dark-exposed or blind hamsters after surgical isolation of the medial-basal hypothalamus.— «Gen. and Compar. Endocrinol.», 1971, v. 17, p. 227—231.

Sorrentino S., Reiter R. J., Schalch D. S. Hypotrophic reproductive organs and normal growth in male rats treated with melatonin.— «J. Endocrinol.», 1971a, v. 51, p. 213—214.

Sorrentino S., Reiter R. J., Schalch D. S. Interactions of the pineal gland, blinding and underfeeding on reproductive organ size and radioimmunoassayable growth hormone. — «Neuroendocrinology», 1971b, v. 7, p. 105—115.

Sorrentino S., Reiter R. J., Schalch D. S. Pineal regulation of growth hormone synthesis and release in blinded and blinded-anosmic male rats.— «Neuroendocrinology», 1971b, v. 7, p. 210—218.

Sorrentino S., Reiter R. J., Schalch D. S., Donofrio R. J. Role of the pineal gland in growth restraint of adult male rats by light and smell deprivation.— «Neuroendocrinology», 1971c, v. 8, p. 116—124.

Sorrentino S., Schalch D. S. Pineal regulation of growth hormone production and secretion in blinded and blinded anosmic rats.— «Anat. Rec.», 1970, v. 166, p. 382.

Soulariac A., Soulariac M. L., Steenkiste van M. J. Action de la chlorpromazine, de l'amphetamine et de l'iproniazide sur l'hypoglycémie insulinique du rat.— «Presse med.», 1966, v. 69, p. 995.

Söderberg U. Short term reactions in the thyroid gland. «Acta physiol. scand.», 1958, v. 42, Suppl. 147.

Södersten P., Ahlenius S. Female lordosis behavior in estrogen-primed male rats treated with p-chlorophenylalanine or alpha-methyl p-tyrosine. — «Hormones and Behavior», 1972, v. 3, 181—189.

Spector S., Shore P. A., Brodie B. B. Biochemical and pharmacological effects of monoamine-oxidase inhibitors iproniazid, 1-phenyl-2 — hydrazinopropane (JB 516) and 1-phenyl-3-hydrazinobutane (JB 835).— «J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1960, v. 128, p. 15—21.

Spencer P. S. J., West G. B. Further observations on the relationship between the thyroid gland and the anaphylactoid reaction in rats.— «Internat. Arch. Allergy and Appl. Immunol.», 1962, v. 20, p. 321—343.

Stacey R. S. Platelets and 5-hydroxytryptamine.— In: 5-hydroxytryptamine. Ed. G. Lewis, Perg. Press, 1958, p. 116—122.

Stark E., Makara G. B., Palkovits M., Minaly K., Afferent pathways of stressful stimuli: their dependence on strength and the time elapsed after onset of stimulations.— «Acta physiol. Acad. scient. hung.», 1970, v. 38, p. 43—49.

Steiner F. A., Hedinger Chr. Thrombozytose und Eosinopenie bei Ratten nach einmaliger 5-oxytryptamininjektion.— «Experientia», 1956, v. 12, p. 109—110.

Stoner H., Elson P. The effect of injury on monoamine concentrations in the rat hypothalamus.— «J. Neurochem.», 1971, v. 81, p. 1873—1846.

Sulman F. G. The effects on pregnancy of intra-amniotic injection of various drugs and their modification by antagonists.— «J. Reprod. and Fertil.», 1968, Suppl. 4, p. 71—74.

Sundler F., Melander A., Owman Ch. The relation between androgen and peptide hormone in calcitonin-producing cells. — «Acta endocrinol.», 1971, suppl. 155, p. 213.

Suntini F. Le mastzellen nella tiroide di ratto e le loro modificazioni in rapporto ai vari stati funzionali della ghiandola. — «Arch. ital. anat. embriol.», 1962, v. 67, p. 443—458.

Szanto I., Reviczky A. L. Thyroid function during longterm treatment with serotonin antagonist lysergic acid butanolamide. — «Acta physiol. Acad. scient. hung.», 1966, v. 30, p. 233—240.

Szanto L., Reviczky A. L. Effect of serotonin and antiserotonin substances on the thyroxine-binding capacity of serum protein fractions. — «Acta physiol. Acad. scient. hung.», 1968, v. 33, p. 197—203.

Szanto L., Reviczky A. L., Grynæus T. Effect of serotonin (5 hydroxytryptamine) on thyroid activity in albino rats. — «Acta physiol. Acad. scient. hung.», 1966, v. 29, p. 183—194.

Taber E., Brodal A., Walberg F. The raphe nuclei of the brain stem in the cat. I. Normal topography and cytoarchitecture and general discussion. — «J. Compar. Neurol.», 1960, v. 114, p. 178—180.

Tagliamonte A., Tagliamonte P., Gessa G. L., Bordie B. B. Compulsive sexual activity induced by p-chlorophenylalanine in normal and pinealectomized male rats. «Science», 1969, v. 166, p. 1433—1435.

Tait G. R., Barfuss D. W., Ellis L.-G. C. Pineal gland, melatonin synthesis, and testicular development in the rat. — «Life Sci.», 1969, v. 8, pt 1, p. 717—725.

Takatsuka K., Segawa T., Takagi H. Uptake and storage mechanism of 5-hydroxytryptamine in rabbit brain stem and effect of reserpine. «Japan. J. Pharmacol.», 1971, v. 21, p. 57—67.

Tamarit J., Pozuelo V., Zumel M. Serum serotonin levels in thyroid diseases. — In: IV Internat. Congress of Endocrinology. Abstr. Short Commun, Excerpta Medica, Amsterdam, 1972, p. 196.

Telegdy G., Vermes J. The role of serotonin in the regulation of the hypophysis-adrenal system. — In: Brain-Pituitary-Adrenal Interrelationships, Rarger, Basel, 1973, p. 332—333.

Telib M., Raptis S., Schröder K. E., Pfeiffer E. F. Serotonin and insulin release in vitro. — «Diabetologia», 1968, v. 4, p. 253—256.

Thieblot L., Alassimone A., Blaise S. Etude chromatographique et electrophoretique du facteur antigonadotrope de la glande pineale. — «Ann. endocrinol.», 1966, v. 27, p. 861—866.

Thieblot L., Berthelay J., Blaise S. Effets de la melatonine chez le rat male et femelle. I. Action au niveau des gonades et des annexes. — «Ann. endocrinol.», 1966a, 27, p. 65—68.

Thieblot L., Berthelay J., Blaise S. Effets de la melatonine chez le rat male et femelle. II. Action au niveau de la thyroide. — «Ann. endocrinol.», 1966b, v. 27, 69—71.

Thieblot L., Blaise S. Influence de la glande pineale sur les gonades. — «Ann. endocrinol.», 1963, v. 24, 270—285.

Thieblot L., Blaise S. Principe anti gonadotrope de la glande pineale. — «Rev. roumaine endocrinol.», 1967, v. 4, p. 269—283.

Thierry A. M., Fekete M., Glowinski J. Effects of stress on the metabolism of noradrenaline, dopamine and serotonin (5HT) in the central nervous system of the rat. II. Modification of serotonin metabolism. — «Europ. J. Pharmacol.», 1968, v. 4, p. 384—389.

Thierry A.-M., Javoy F., Glowinski J., Kety S. Effects of stress on the metabolism of norepinephrine, dopamine and serotonin in the central nervous system of the rat. I. Modification of norepinephrine turnover. — «J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1968, v. 163, p. 163—171.

Thomas T. R., Gerall A. A. Dissociation of reproductive physiology and behavior introduced by neonatal treatment with steroids. — «Endocrinology», 1969, v. 85, p. 781—784.

Tilstra B., Prop N. On the possible function of melatonin. — «Acta morphol. neerl. scand.», 1962, v. 5, p. 289—290.

Tima L., Trentini G. P., Mess B. Effect of serotonin on ovulation induced by pinealectomy in an ovulatory frontal-deafferented rats.—«Neuroendocrinology», 1973, v. 12, p. 149—152.

Tindal I. S. The forebrain of the guinea pig in stereotaxic coordinates.—«J. Compar. Neurol.», 1965, v. 124, p. 259—266.

Titus E., Udenfriend S. Metabolism of 5-hydroxytryptamine (serotonin).—«Federation Proc.», 1954, v. 13, pt 1, p. 411.

Tjälve H. Catechol and indolamines in some endocrine cell systems. An autoradiographical, histochemical and radioimmunological study.—«Acta physiol. scand.», 1971, Suppl. 360, p. 1—122.

Tjälve H., Slanina P. Uptake of DOPA and 5-HTP in pancreatic islets and parafollicular cells studied by combined autoradiographic and fluorescence microscopic techniques.—«Z. Zellforsch.», 1971, B. 113, S. 83—93.

Toh C. C. Effect of temperature on the 5-hydroxytryptamine (serotonin) content of tissue.—«J. Physiol. (London)», 1960, v. 151, p. 410—415.

Tomatis M. E., Orias R. Changes in melatonin concentration in pineal gland in rats exposed to continuous light or darkness.—«Acta physiol. latino-amer.», 1967, v. 17, p. 227—233.

Tóth S., Csaba B. The effect of thyroid gland on 5-hydroxytryptamine (5-HT) level of brain stem and blood in rabbits.—«Experientia», 1966, v. 22, p. 755—756.

Uchida K., Kadowaki M., Miyake T. Ovarian secretion of progesterone and 20-hydroxypregn-4-en-3-one during rat estrous cycle in chronological relation to pituitary release of luteinizing hormone.—«Endocrinol. Jap.», 1969, v. 16, p. 227—237.

Udenfriend S. Metabolism of 5-hydroxytryptamine.—In: 5-Hydroxytryptamine. Ed. Lewis. Perg. Press, 1958, p. 43—49.

Udenfriend S., Weissbach H., Bogdanski D. F. Biochemical findings relating to the action of serotonin.—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1957a, v. 66, p. 602—608.

Udenfriend S., Weissbach H., Bogdanski D. F. Increase in tissue serotonin following administration of its precursor 5 hydroxytryptophane.—«J. Biol. Chem.», 1957b, v. 224, p. 803—810.

Ui M. The role of serotonin in carbohydrate metabolism. VI. Serotonin-stimulated glycogen formation and its relation to insulin effect in isolated rat diaphragm.—«Endocrinol. Jap.», 1962a, v. 9, p. 12—21.

Ui M. The role of serotonin in carbohydrate metabolism. VII. In vitro observations suggesting enhanced release of insulin in response to serotonin treatment.—«Endocrinol. Jap.», 1962b, v. 9, p. 22—32.

Urry R. L., Barfuss D. W., Ellis L.-G. C. Hydroxyindole-O-methyl transferase activity of male rat pineal glands following hypophysectomy and HGG treatment.—«Biol. Reprod.», 1972, v. 6, p. 238—243.

Van Delft A. M., Kaplanski J., Smelik P. G. Circadian periodicity of pituitary-adrenal function after p-chlorophenylalanine administration in the rat.—«J. Endocrinol.», 1973, v. 59, p. 465—474.

Van Maanen J. H., Smelik P. G. Induction of pseudopregnancy in rats following depletion of monoamines in the median eminence of the hypothalamus.—«Neuroendocrinology», 1968, v. 3, p. 177—186.

Vaughan M. Effect on accessory sex organs, adrenals and thymus after pinealectomy in male mice.—«Anat. Rec.», 1971, v. 169, p. 446—446.

Vaughan M. K., Benson B., Norris J. T. Inhibition of compensatory ovarian hypertrophy in mice by 5-hydroxytryptamine and melatonin.—«J. Endocrinol.», 1970, v. 47, p. 397—398.

Vaughan M. K., Benson B., Norris J. T., Vaurhan G. M. Inhibition of compensatory ovarian hypertrophy in mice by melatonin, 5-hydroxytryptamine and pineal powder.—«J. Endocrinol.», 1971, v. 50, p. 171—175.

Vaughan M. K., O'Steen W. K., Vaughan G. M. Estrous cycle changes after prenatal and neonatal injections of melatonin in normal and androgen sterilized female rats.—«Neuroendocrinology», 1970, v. 6, p. 10—18.

Vaughan M. K., Reiter R. J., Vaughan G. M. Effect of delaying melatonin injections on the inhibition of compensatory ovarian hypertrophy in mice.—«J. Endocrinol.», 1971, v. 51, p. 787—788.

Vaughan M. K., Reiter R. J., Vaughan G. M., Bigelow L., Altschule M. K. Inhibition of compensatory ovarian hypertrophy in the mouse and vole: a comparison of Altschule's pineal extract, pineal indoles, vasopressin and oxytocin.— «Gen. and. Compar. Endocrinol.», 1972, v. 18, p. 372—377.

Vaughan M. K., Vaughan G. M., O'Steen W. K. Oestrous cycle changes after neonatal injections of 5-hydroxytryptamine in normal and androgen-sterilized female rats.— «J. Endocrinol.», 1969, v. 45, p. 141—142.

Vaughan M. K., Vaughan G. M., Reiter R. J., Benson B. Effect of melatonin and other pineal indoles on adrenal enlargement produced in male and female mice by pinealectomy, unilateral adrenalectomy, castration, and cold stress.— «Neuroendocrinology», 1972, v. 10, p. 132—154.

Verdesca A. S., Westermann C. D., Crampton R. S., Black W. C., Nedeljkovic R. J., Hilton J. I. Direct adrenocortical stimulatory effect of serotonin.— «Amer. J. Physiol.», 1961, v. 201, p. 1065—1067.

Vermes I., Molnar D., Telegdy G. Hypothalamic serotonin content and pituitary-adrenal function following hypothalamic deafferentation.— «Acta physiol. Acad. scient. hung.», 1973, v. 43, p. 239—245.

Vermes I., Telegdy G. Effect of intraventricular injection and intrahypothalamic implantation of serotonin on the hypothalamo-hypophyseal-adrenal system in the rat.— «Acta physiol. Acad. scient. hung.», 1972, v. 42, p. 49—60.

Vermes I., Telegdy G. Effect of 5-hydroxytryptamine on stress-induced adrenal function in the guinea pig.— «Acta physiol. Acad. scient. hung.», 1973a, v. 43, p. 99—103.

Vermes I., Telegdy G. Adrenal function following drug-induced alterations of the hypothalamic serotonin content.— «Acta physiol. Acad. scient. hung.», 1973b, v. 43, p. 105—114.

Vermes I., Telegdy G., Lissak K. Inhibitory action of serotonin on hypothalamus-induced ACTH release.— «Acta physiol. Acad. scient. hung.», 1972, v. 41, p. 95—98.

Vernicos-Danellis J., Berger P., Barchas J. D. Brain serotonin and pituitary — adrenal function.— «Progress in Brain Research», 1973, v. 39, p. 301—310.

Vilchez-Martinez J. A., Debeljuk L. Effect of 5-methoxytryptophol on the reproductive system of male rats.— «J. Reprod. Fertil.», 1972, v. 30, p. 305—308.

Vittorio P. V., Allen H. J., Small D. L. The effects of some radioprotective agents on thyroid activity in nonirradiated and X-irradiated rats.— «Radiation Res.», 1961, v. 15, p. 625—631.

Vogt M. Cerebral tryptamine receptors: functional considerations.— In: Advances in pharmacology. Eds. S. Garattini, P. Shore. Acad. Press. N. Y., Lond., 1968, v. 6, pt. B, p. 19—25.

Volicer L. Correlation between behavioral and biochemical effects of p-chlorophenylalanine in mice and rats.— «Internat. J. Neuropharmacol.», 1969, v. 8, p. 361—364.

Vries R. A. C., de. Influence of pinealectomy on hypothalamic magnocellular neurosecretory activity in the female rat during normal light conditions, light-induced persistent oestrous and after gonadectomy.— «Neuroendocrinology», 1972a, v. 9, p. 244—249.

Vries R. A. C., de. Abolition of the effect of pinealectomy on hypothalamic magnocellular neurosecretory activity in male rats by hypothalamic pineal implants.— «Neuroendocrinology», 1972b, v. 9, p. 358—364.

Vries R. A. C., de, Ariëns Kappers J. Influence of the pineal gland on neurosecretory activity of the supraoptic hypothalamic nucleus in the male rat.— «Neuroendocrinology», 1971, v. 8, p. 359—366.

Way E. L. Role of serotonin in morphine effects.— «Federat. Proc.», 1972, v. 31, p. 113—120.

Weiner R. A. Hypothalamic monoamine levels and gonadotrophin secretion following deafferentation of medial basal hypothalamus.— «Progress in Brain Research», 1973, v. 39, p. 165—170.

Weiss B. L., Aghajanian G. Activation of brain serotonin metabolism by heat: role of midbrain raphe neurons.— «Brain Res.», 1971, v. 26, p. 37—48.

Weiss B., Costa E. Adenyl cyclase activity in rat pineal gland: effect of chronic denervation and norepinephrine.— «Science», 1967, v. 156, p. 1750—1752.

Weissbach H., Lovenberg W., Redfield B. G., Udenfriend S. In vivo metabolism of serotonin and tryptamine effect of monoamine oxidase inhibition.—*J. Pharmacol. and Exptl. Therap.*, 1961, v. 131, p. 26—30.

Weissbach H., Redfield B., Udenfriend S. Soluble monoamine oxidase: its properties and actions on serotonin.—*J. Biol. Chem.*, 1957, v. 229, p. 953—963.

Welch K. M. A., Meyer J. S., Kwant S. Estimation of levels of serotonin and 5-hydroxyindoles in whole blood by an autoanalytical procedure: observations on the blood-brain barrier.—*J. Neurochem.*, 1972, v. 19, p. 1079—1087.

Welch A., Welch B. Effect of stress and para-chlorophenylalanine upon brain serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and catecholamines in grouped and isolated mice.—*Biochem. Pharmacol.*, 1968, v. 17, p. 699—708.

Welch B., Welch A. Differential activation by restraint stress of a mechanism to conserve brain catecholamines and serotonin in mice differing in excitability.—*Nature*, 1968, v. 218, p. 575—577.

Welch B., Welch A. Aggression and the biogenic amine neurohumors.—In: *Aggressive Behaviour*. Eds. Garattini S., Sigg E. Amsterdam, 1969, p. 188—202.

Welsh J. H. Serotonin as a possible neurohumoral agent: evidence obtained in lower animals.—*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, v. 66, p. 618—680.

Welsh J. H. Distribution of serotonin in the nervous system of various animal species.—In: *Advances in Pharmacology* Eds. S. Garattini, P. Shore, Acad. Press, N. Y.—London, 1968, v. 6, pt A, p. 171—190.

Werner S. C., Tierney J., Tallberg T. Thyrotropic and «long-acting thyroid stimulator» effects from certain polypeptides.—*J. Clin. Endocrinol.*, 1964, v. 24, p. 339—346.

Wesemann W., Henkel R., Marx R. Receptors of neurotransmitters. V. Sialic acid distribution and characterization of the hydroxytryptamine receptor in synaptic structures.—*Biochem. Pharmacol.*, 1971, v. 20, p. 1961—1966.

West G. B. 5-hydroxytryptamine and hyperglycaemia.—*Nature*, 1958, v. 182, p. 182.

Westermann E. O. Cumulative effects of reserpine on the pituitary-adrenocortical and sympathetic nervous system.—In: *Drugs and enzymes*. Praha, Pergamon Press, 1965, p. 381—392.

Wetterberg L., Geller E., Yuwiler A. Harderian gland: an extraretinal photoreceptor influencing the pineal gland in neonatal rats? —*Science*, 1970, v. 167, p. 884—885.

Whalen R. E., Luttge W. G. P chlorophenylalanine methyl ester: an aphrodisiac? —*Science*, 1970, v. 169, p. 1000—1001.

Wickström L., Pettersson K. Treatment of diabetics with monoamine oxidase inhibitors.—*Lancet*, 1964, v. 11, p. 995—997.

Williams E. D. 5-hydroxyindoles and thyroid.—In: *Advances in pharmacology*. Eds. S. Garattini, P. Shore. Acad. Press, N. Y.—London, 1968, v. 6, pt B, p. 151—155.

Williams B. B., Coker S. T. Role of serotonin in the thyroid actions of reserpine.—*J. Pharmaceut. Sci.*, 1963, v. 52, p. 568—571.

Wilson C. A., McDonald P. G. Inhibitory effect of serotonin on ovulation in adult rats.—*J. Endocrinol.*, 1974, v. 60, p. 253—260.

Wolfe D. E., Potter L. T., Richardson K. C., Axelrod J. Localizing tritiated norepinephrine in sympathetic axons by electron microscopic autoradiography.—*Science*, 1962, v. 138, p. 440—442.

Woolley D. W., Gommi B. W. Serotonin receptors. VI. Methods for the direct measurement of isolated receptors.—*Arch. internat. pharmacodyn.*, 1966, v. 159, p. 8—17.

Woolley D. W., Shaw E. N. Differentiation between receptors for serotonin and tryptamine by means of the exquisite specificity of antimetabolites.—*J. Pharmacol. and Exptl. Therap.*, 1957, v. 121, p. 13—17.

Wragg L. E., Machado C. R. S., Machado A. B. M. Serotonin rhythm independent on sympathetic nerves in the pineal body of the immature rat.—*Anat. Rec.*, 1968, v. 160, p. 453—454.

Wurtman R. J. Effects of light and visual stimuli on endocrine function.—In: *Neuroendocrinology*. Martini L., Ganong W. F. (eds.) Acad. Press, N. Y., 1967, v. 2, p. 19—59.

Wurtman R. J. The pineal gland in relation to reproduction.— «Amer. J. Obstetr. and Gynecol.», 1969, v. 104, p. 320—326.

Wurtman R. J. Control of the synthesis of melatonin and other methoxydoles in the mammalian pineal organ.— In: Neurochemical aspects of hypothalamic function. L. Martini, J. Meites (eds.) Acad. Press, 1970, N. Y.— London, p. 135—140.

Wurtman R. J., Altschule M. D., Holmgren U. Effects of pinealectomy and of a bovine pineal extract in rats.— «Amer. J. Physiol.», 1959, v. 197, p. 108—110.

Wurtman R. J., Axelrod J. A 24-hour rhythm in the content of norepinephrine in the pineal and salivary glands of the rat.— «Life Sci.», 1966, v. 5, p. 665—669.

Wurtman R. J., Axelrod J., Chu E. W. Melatonin, a pineal substance: effect on the rat ovary.— «Science», 1963, v. 141, p. 277—278.

Wurtman R. J., Axelrod J. E., Chu E. W., Fischer J. E. Mediation of some effects of illumination on the rat estrous cycle by the sympathetic nervous system.— «Endocrinology», 1964, v. 75, p. 266—272.

Wurtman R. J., Axelrod J., Chu E. W., Heller A., Moore R. Y. Medial forebrain bundle lesions: blockade of effects of light on rat gonads and pineal.— «Endocrinology», 1967, v. 81, p. 509—514.

Wurtman R. J., Axelrod J., Kelly D. E. The pineal. N. Y.— London, Acad. Press, 1968.

Wurtman R. J., Axelrod J., Phillips L. S. Melatonin synthesis in the pineal gland: control by light.— «Science», 1963, v. 142, p. 1071—1073.

Wurtman R. J., Axelrod J., Potter L. T. The uptake of H^3 -melatonin in endocrine and nervous tissues and the effect of constant light exposure.— «J. Pharmacol. and Exptl. Therap.», 1964, v. 143, p. 314—318.

Wurtman R. J., Roth W., Altschule M. D., Wurtman J. J. Interactions of the pineal and exposure to continuous light on organ weights of female rats.— «Acta endocrinol.», 1961, v. 36, p. 617—624.

Yamazaki E., Slingerland D. W., Noguchi A. The effect of reserpine on thyroxine degradation and thyrotrophin secretion.— «Acta endocrinol.», 1961, v. 36, p. 319—326.

Yang H., Goridis C., Neff N. H. Properties of monoamine oxidases in sympathetic nerve and pineal gland.— «J. Neurochem.», 1972, v. 19, p. 1241—1250.

Ying S. Y., Greep R. O. Inhibition of ovulation by melatonin in the cyclic rat.— «Endocrinology», 1973, v. 92, p. 333—335.

Yuwiler A. Stress.— In: Handbook of Neurochemistry. Ed. A. Lajtha, Plenum Press, N. Y.— London, 1971, p. 103—171.

Zeller E. A. The role of amine oxidases in the destruction of catechoamines.— «Pharmacol. Revs.», 1959, v. 11, p. 387—393.

Zemlan F. P., Ward I. L., Crowley W. R., Margules D. L. Activation of lordotic responding in female rats by suppression of serotonergic activity.— «Science», 1973, v. 179, p. 1010—1011.

Zieher L. M., Debeljuk L., Iturriza F., Mancini R. E. Biogenic amine concentration in testes of rats at different ages.— «Endocrinology», 1971, v. 88, p. 351—354.

Zitrin A., Beach F. A., Barchas J. D., Dement W. C. Sexual behavior of male cats after administration of parachlorophenylalamine.— «Science», 1970, v. 170, p. 868—870.

Zizine L. Action de la sérotonine sur l'activité thyroïdienne du rat.— «C. R. soc. biol.», 1959, v. 153, p. 1156—1158.

Zolovick A. J., Pearse R., Boehlke K. W., Eleftheriou B. E. Monoamine oxidase activity in various parts of the rat brain during the estrous cycle.— «Science», 1966, v. 154, p. 649.

Zweig M., Snyder S. H., Axelrod J. Evidence for a nonretinal pathway of light to the pineal gland of newborn rats.— «Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.», 1966, v. 56, p. 515—520.

ОГЛАВЛЕНИЕ

От авторов	3
Глава I. Серотонин. Некоторые общие представления о его локализации и обмене. Экспериментальные способы воздействия на серотониновые рецепторы	4
Локализация серотонина в центральной нервной системе	5
Синтез, депоирование и разрушение серотонина	8
Серотонин в роли медиатора или модулятора в центральной нервной системе	10
Наиболее распространенные способы экспериментального изменения содержания серотонина в тканях и воздействия на серотониновые рецепторы	16
Глава II. Мелатонин. Локализация, обмен и связь с серотонином	32
Эпифиз млекопитающих и его особенности	32
Мелатонин. Обмен и его регуляция	34
Серотонин эпифиза. Локализация, обмен и его регуляция	38
Суточный ритм содержания серотонина и мелатонина в эпифизе	43
Пути влияния света на серотонин и мелатонин эпифиза	48
Глава III. Система гипоталамус — гипофиз — половые железы	51
А. Серотонин	52
Влияние веществ, меняющих обмен и тканевой уровень серотонина	—
Действие серотонина на гипофизарно-половую систему	57
Влияние серотонина на «становление пола» и половое созревание	61
Серотонин и половое поведение	65
Данные о возможных путях действия серотонина на гипоталамо-гипофизарно-половую систему	69
Б. Мелатонин	78
Влияние на половые железы изменения суточного фотопериодизма, удаления эпифиза или введения его экстрактов	—
Действие мелатонина	83
Возможные пути влияния мелатонина на функцию гипоталамо-гипофизарно-половой системы	88
Глава IV. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система	93
А. Серотонин	—
Действие серотонина и веществ, меняющих его тканевой уровень, на систему гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников	—
Серотониновые рецепторы мозга, связанные с гипофизарно-надпочечниковой системой	97
Действие серотонина на гипофизотрофную зону гипоталамуса	106
Серотонин и стресс	112
Суточный ритм кортикостероидов и серотонин	120
Б. Мелатонин	123

Глава V. Роль серотонина и мелатонина в регуляции функций щитовидной железы	128
Данные о связи обмена серотонина и активности железы	—
Влияние экстракtireоидного серотонина на функции щитовидной железы	129
Роль серотонина щитовидной железы	135
Действие серотонина головного мозга	142
Мелатонин и щитовидная железа	145
Глава VI. Серотонин и эндокринная функция поджелудочной железы	148
Серотонин и углеводный обмен	—
Распределение серотонина в поджелудочной железе	152
Роль серотонина в секреции инсулина	156
Глава VII. Влияние серотонина и мелатонина на гормон роста, межуточную долю гипофиза и гипоталамо-нейрогипофизарную систему	163
Влияние индолов на гормон роста	—
Влияние на меланоцитостимулирующий гормон	168
Гипоталамо-нейрогипофизарная система	171
Заключение	174
Литература	182

Евгени
Нина

СЕРО
В РЕ

Ответ
Васил

Редакт
Худож
Худож
Техни
Коррек

Сдано в набор
ста 1975 г. М
№ 2. 13,75 печ

Издательство
сибирск.
4-я т.
77

Евгений Владимирович Науменко
Нина Константиновна Попова

**СЕРОТОНИН И МЕЛАТОНИН
В РЕГУЛЯЦИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ**

Ответственный редактор
Василий Гаврилович Баранов

Редактор Н. Ф. Промашкова
Художественный редактор Э. С. Филонычева
Художник В. В. Растегаев
Технический редактор Ф. Ф. Орлова
Корректоры Н. В. Клопотная, Л. А. Егорова

Сдано в набор 4 ноября 1974 г. Подписано к печати 1 августа 1975 г. МН 12082. Формат 60×90/16 Бумага типографская № 2. 13,75 печ. л. 17,4 уч.-изд. л. Тираж 2400 экз. Заказ № 257.
Цена 1 р. 42 к.

Издательство «Наука», Сибирское отделение. 630099, Новосибирск, 99, Советская, 18.
4-я типография издательства «Наука». 630077, Новосибирск, 77, Станиславского, 25.

1774

Е.В. Гайдарко. Е.К. Голубови.